

HETEROCIKLUSOK SZINTÉZISE ÉS ÁTALAKÍTÁSA FÉMORGANIKUS REAGENSEK ALKALMAZÁSÁVAL

doktori értekezés

Faragó János

okleveles vegyész

Témavezető: Dr. Kotschy András

habilitált egyetemi docens

KÉMIA DOKTORI ISKOLA

Vezető: Dr. Inzelt György

**SZINTETIKUS KÉMIA, ANYAGTUDOMÁNY,
BIOMOLEKULÁRIS KÉMIA PROGRAM**

Programvezető: Dr. Horváth István Tamás



Eötvös Loránd Tudományegyetem

Természettudományi Kar

Kémiai Intézet

Budapest, 2008.

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés	3
2.	Irodalmi áttekintés.....	3
2.1.	Tetrazinszármazékok előállítása és tulajdonságai.....	3
2.1.1.	Tetrazinok előállítása	5
2.1.2.	1,2,4,5-tetrazinok reaktivitása.....	7
2.1.2.1.	Szubsztitúciós reakciók	8
2.1.2.2.	Keresztkapcsolási reakciók tetrazinszármazékokon	11
2.1.2.3.	Cikloaddíciós reakciók	12
2.1.2.4.	Addíciós reakciók.....	14
2.1.3.	Tetrazinok felhasználása és biológiai aktivitása	15
2.2.	Benzofurán-származékok	17
2.2.1.	Benzofurán-származékok előállítása, és biológiai aktivitása	17
3.	Saját eredmények	25
3.1.	Tetrazinszármazékok reakciói átmenetifém-organikus vegyületekkel	25
3.1.1.	Azofil addíció.....	26
3.1.2.	Nukleofil-szubsztitúció.....	32
3.1.3.	Redukció	34
3.2.	Benzofurán-származékok palládiumkatalizált szintézise	35
3.2.1.	Benzofurán-származékok szintézisének stratégiája	35
3.2.2.	Ditiánok szintézise	35
3.2.3.	Ditiánok alkilezése	36
3.2.4.	A ditián védőcsoport eltávolítása	38
3.2.5.	A palládiumkatalizált gyűrűzárás vizsgálata	39
3.2.6.	Benzofuránok szintézise	43
4.	Összefoglalás	44
5.	Summary	46
6.	Kísérleti rész	47
6.1.	Reprodukciós kísérletek	47
6.2.	Új vegyületek szintézise	53
7.	Rövidítések	70
8.	Irodalomjegyzék.....	72

1. Bevezetés

Doktori munkámat az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Karának Általános és Szervetlen Kémia Tanszékén végeztem dr. Kotschy András habilitált egyetemi docens kutatócsoportjában. Az ott zajló kutatásokba 2000-ben kapcsolódtam be még tudományos diákkörösként, és diplomamunkámat is itt készítettem. A Kémia Doktori Iskola Szintetikus kémia, Biomolekuláris kémia, Anyagtudomány Doktori Programjának 2002-2006 között voltam hallgatója. Ez idő alatt részben tetrazinvegyületek fémorganikus vegyületekkel kiváltott reakcióit vizsgáltam, másrészt benzo-furán-származékok gyűrűzárással történő előállítását dolgoztam ki. Munkám eredményét dolgozatomban két fő fejezetben foglalom össze. A Bevezetést követően a két alfejezetből álló Irodalmi áttekintésben bemutatom az 1,2,4,5-tetrazinok irodalomból ismert főbb jellemzőit, kémiai reaktivitását, előállítási és felhasználási lehetőségeit, valamint a második részében ismertetem a benzo-furán-származékok irodalmát, szintézisük lehetőségeit. A Saját eredmények részben kísérleti eredményeimet mutatom be. A preparatív eljárások leírását, valamint az előállított vegyületek jellemzését a Kísérleti részben foglaltam össze.

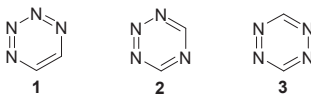
2. Irodalmi áttekintés

A doktori munkám alapjául szolgáló ismeretek ebben a fejezetben kerülnek bemutatásra. Bár a teljes irodalmi háttér bemutatása lehetetlen lenne, mégis annak érdekében, hogy átfogóbb képet kapjunk a dolgozatban szereplő vegyületcsaládokról, az egyes területek ismertetésénél törekedtem azoknak a dolgozat témájánál szélesebb körben történő bemutatására.

2.1. Tetrazinszármazékok előállítása és tulajdonságai

A következő alfejezetekben az 1,2,4,5-tetrazinok jellemző fizikai tulajdonságai, előállítása és reaktivitása kerül bemutatásra.

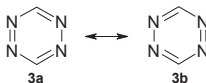
A három lehetséges tetrazin alapváz közül az 1,2,4,5-tetrazin vagy *s*-tetrazin (3) az egyetlen stabilis tetrazinszármazék, az 1,2,3,4- (1) illetve 1,2,3,5- (2) tetrazinoknak csak a részlegesen, vagy teljesen telített származékai ismertek (1. ábra).



1. ábra. Tetrazin izomerek

Az 1,2,4,5-tetrazint (3) elsőként Hantzsch és Lehmann¹ állította elő. Azóta számos eljárást közöltek ezen vegyületek szintézisére^{2,3,4}. A vegyületesalád tagjait fizikai és spektrális tulajdonságai miatt széles körben alkalmazzák fizikai-kémiai vizsgálatokban. Elektronhiányos karakterükből eredő reakciókészségüknek köszönhetően szerves szintézisekben gyakran szerepelnek cikloaddíciós reakciókban, mint diének.

Az 1,2,4,5-tetrazinok két rezonancia szerkezete azonos energiájú (2. ábra). A vegyület képződéshőjét, dipólus momentumát és aromás stabilizációs energiáját szemiempirikus és *ab initio* számításokkal is meghatározták⁵.

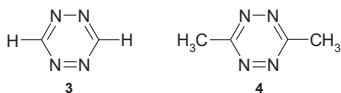


2. ábra 1,2,4,5-tetrazinok mezomer határszerkezetei

Az eredmények azt mutatják, hogy az 1,2,4,5-tetrazinok (3) aromaticitása kisebb mint a benzolé, vagy más kevesebb nitrogént tartalmazó hattagú rendszeré, azonban az aromás szerkezet létjogosultságát röntgendiffrakciós vizsgálatok eredményei is alátámasztják.

Az 1,2,4,5-tetrazinok élénk színű vegyületek. Színük elektronszerkezetüktől függően, a sárgától a lilán keresztül a kékig változhat. Erőteljes színüket az $n \rightarrow \pi^*$ átmenet okozza, amely az UV/VIS spektrum 520-570 nm tartományában jelenik meg. Ezen kívül $\pi \rightarrow \pi^*$ átmenethez tartozó sáv is jelentkezik 250-350 nm tartományban⁶, melynek jelentősége van a kinoidális tetrazinszármazékok szerkezetének igazolásában⁷.

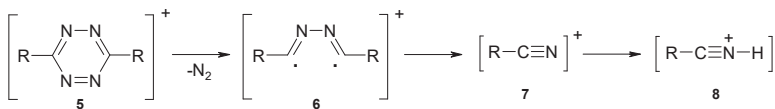
Az 1,2,4,5-tetrazin (3) ¹H NMR spektrumában, a 3-as és 6-os helyzetben lévő protonok jele igen nagy kémiai eltolódásnál jelentkezik (11.05 ppm), melynek oka, az aromás mag elektronhiányos jellege⁸.



3. ábra . 1,2,4,5-tetrazin és 3,6-dimetil-1,2,4,5-tetrazin

A gyűrű elektronszívó hatása a szubsztituenseken is érzékelhető, például 3,6-dimetil-1,2,4,5-tetrazin (**4**) metilsoportjához tartozó hidrogének jelei 2.97 ppm-nél jelentkeznek⁹, szemben például a toluol, vagy az 1,4-xilol hasonló jelével. A ¹³C NMR spektrumban a tetrazingyűrű szénatomjai is jellemzően magas, 160 ppm körüli eltolódással rendelkeznek.

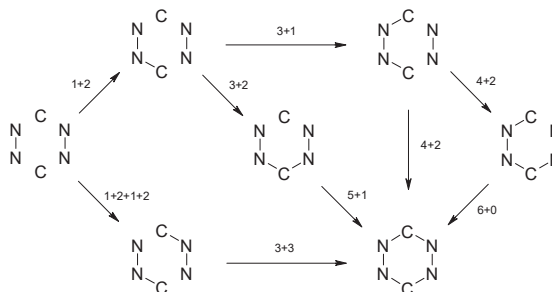
Az 1,2,4,5-tetrazinok elektronionizációs tömegspektruma általában igen jellemző. Fragmentációjuk során az egyszerűen pozitív molekulaionból (**5**) nitrogénvesztés közben egy biradikális vegyület (**6**) keletkezik, amely homolitikus kötésszakadást követően nitril ionná (**7**), illetve szimultán protonvándorlással **8**-as számú ionná alakul¹⁰ (4. ábra). Diaril-tetrazinok MS-spektrumában megjelenhet az [M+2]⁺-es molekulaion jele is, mely arra utal, hogy az ionáramban a dihidro-tetrazin is jelen van.



4. ábra Tetrazinok fragmentációja MS(EI) vizsgálatok során

2.1.1. Tetrazinok előállítása

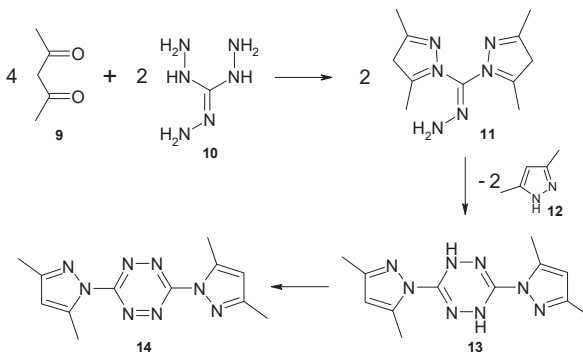
Az 1,2,4,5-tetrazinok gyűrűrendszerének kialakítására alkalmas eljárások döntő többsége kis tagszámú (1 vagy 2) fragmensekből indul ki, majd különféle intermediereken keresztül jut el a tetrazin vázhoz¹¹ (5. ábra).



5. ábra A tetrazin váz felépítésének lehetőségei

A sematikus ábrán is látható, hogy a tetrazingyűrű kialakítása körülményes, általában több reakciólépést igényel, mely lépéseket néha alacsony termeléssel lehet csak megvalósítani, továbbá nemszimmetrikusan szubsztituált tetrazinok előállítása általában csak nehezen valósítható meg. A 3-as és 6-os szénatomon más-más funkciós csoportot tartalmazó tetrazinok előállítására, a szénatomokon szelektíven kivitelezett szubsztitúciós reakcióval van lehetőségünk, erre kiváló szubsztrátok a halogén származékok. A szénatomon halogéneket hordozó tetrazinok előállítása, illetve kezelése azonban szintén körülményes, ezért gyakoribb választás a 3,6-bisz(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,2,4,5-tetrazin (**14**), melynek szintézisét a 6. ábrán mutatom be¹².

Az első lépésben triamino-guanidin-hidroklorid (**10**) és 2,4-pentándion (acetyl-aceton) (**9**) reakciójában a **11**-es számú dipirazolil-hidrazon keletkezik, majd dimetilpirazol (**12**) kilépésével kialakul a dihidro-tetrazin gyűrű, melynek oxidációjával kapjuk a kívánt aromás vegyületet (**14**).



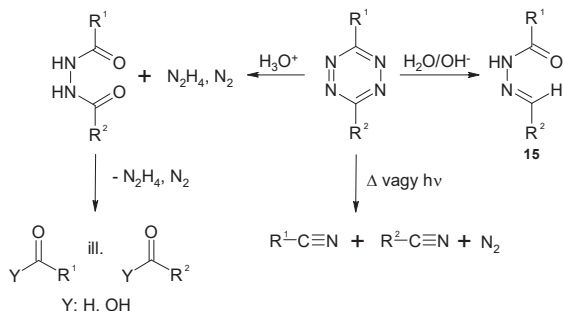
6. ábra 3,6-bisz(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,2,4,5-tetrazin szintézise

Az eljárás előnye, hogy olcsó alapanyagokból, könnyen kivitelezhető, jó kitermelésekkel járó reakciókban tudjuk előállítani a dipirazolil-tetrazint. Ezen az úton ugyan a 3-as és 6-os helyzetben azonos szubsztituenset tartalmazó tetrazinszármazékokhoz jutunk, azonban a pirazolil-csoportok, jó távozó mivoltuk miatt nukleofilekkel szelektíven lecserélhetők.

2.1.2. 1,2,4,5-tetrazinok reaktivitása

A következő három alfejezetben az 1,2,4,5-tetrazinok legfontosabb reakcióiról (nukleofil szubsztitúció, cikloaddíció, addíció) lesz szó.

A tetrazinok alapváza igen reaktív, savas és bázikus közegre egyaránt érzékeny. A savas hidrolízis során hidrazin, nitrogén, karbonsav vagy aldehid¹³, a lúgos hidrolízis során, a tetrazin egyik szénatomjának redukciója közben, aldehid-acilhidrazon (**15**) keletkezik¹³. Termikus¹⁴ vagy fotolitikus¹⁵ bomlásuk során nitrogén és a megfelelő nitrilek keletkeznek (7. ábra).

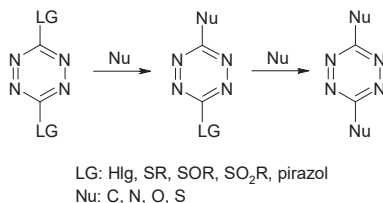


7. ábra Tetrazinok termikus, fotolitikus, savas illetve lúgos közegben történő bomlása

A tetrazinszármazékok fémekkel egy vagy kétfogú ligandumként képesek komplexek kialakítására. A szubsztituálatlan 1,2,4,5-tetrazin (**3**) fém-karbonilokkal fotolitikus aktiválás közben mononukleáris $[M(CO)_5(C_2H_2N_4)]$ és binukleáris $[\{M(CO)_5\}_2(C_2H_2N_4)]$ komplexeket képez⁸. Kétfogú ligandumként azok a tetrazinok alkalmasak komplexképzésre, amelyek szubsztituensükön a 2' helyzetben koordinációra alkalmas elektron donor atomot tartalmaznak.

2.1.2.1. Szubsztitúciós reakciók

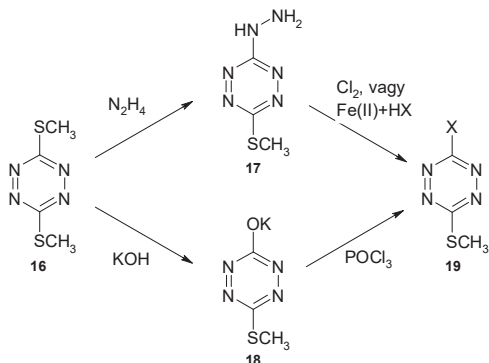
A jó távozcsoportot tartalmazó tetrazinszármazékok 3-as illetve 6-os szénatomján, nukleofil reagensekkel szubsztitúciós reakciók válthatók ki (8. ábra). Leggyakrabban halogén, alkiltio, szulfonil, szulfoxid, és pirazolil-csoportok szerepelnek távozcsoportként.



8. ábra Nukleofil szubsztitúciós reakciók tetrazinszármazékokon

Az irodalomban először bisz-metiltio-tetrazin (**16**) szubsztitúciós reakcióiról számoltak be¹⁶. Aminokkal kiváltott szelektív átalakításokban 3-amino-6-alkiltio-tetrazinokat állítottak elő^{17, 18}. Az el nem reagált metiltio-csoportok további aminnukleofil hatására lecserélhetők.¹⁹

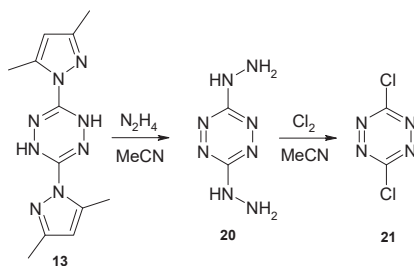
A bisz-alkiltio-tetrazinok mellett más tetrazinszármazékokon is kiváltható szekvenciális diszubsztitúció. Ehhez az szükséges, hogy mindkét helyettesítő jó távozcsoport legyen. Kiválóan megfelel ennek a követelménynek a klór vagy a bróm, melyek bevitelére az alkiltio-tetrazinba két úton is lehetőségünk van (9. ábra). Az egyik módszer, hogy hidrazinnal 6-hidrazino-3-metiltio-tetrazint (**17**) állítunk elő, mely klórozásával illetve brómozásával juthatunk a halogénezett tetrazinszármazékhoz (**19**). Halogének bevitelét elemi klórral vagy brómmal ecetsavas közegben²⁰, illetve Fe(II) ionok jelenlétében hidrogén halogenidekkel²¹ lehet megvalósítani. A halogénezett alkiltio-tetrazinok előállításának másik módja, hogy az egyik alkiltio csoportot kálium-hidroxiddal alkoholáltá (**18**) alakíthatjuk¹⁸, majd foszforoxi-kloriddal klórra cseréljük.



9. ábra Klórtetrazinok előállításának lehetőségei

A bisz-alkiltio-tetrazinokhoz hasonló reaktivitást mutat a 3,6-bisz(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,2,4,5-tetrazin (**14**), melynek előnye, hogy mind az alkiltio-, mind a halogénezett tetrazinszármazékoknál könnyebben, olcsóbban és jobb termeléssel állítható elő. Szubsztitúciós reakcióban, N-, O- és S-nukleofilekkel akár az egyik, vagy akár mindkét pirazolilcsoport lecserélhető^{22,23,24,25}. Amin szubsztituensek esetén a második pirazolilcsoport cseréje erősebb körülményeket igényel, melynek oka feltehetően az, hogy az amincsoport nemközös elektronpárja erős konjugációs kölcsönhatásba lép az elektronhiányos aromás gyűrűvel. A konjugáció következtében a tetrazingyűrűn megnő az elektronsűrűség, amely kedvezőtlenül befolyásolja a második nukleofil támadását. A konjugáció fellépését bizonyítja a vegyület röntgendiffrakciós képe, amelyen az amincsoport közel síkalkatú. Oxigén és kén nukleofilek esetén a második pirazolilcsoport cseréje könnyebben lejátsszódik, mivel ezek elektrondonációs készsége nem olyan nagy mértékű²⁵.

Amin nukleofilként hidrazin-hidrátot alkalmazva, a 3,6-bisz(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (**13**) akár mindkét pirazolilcsoportja lecserélhető. Az így előállított 3,6-dihidrazino-tetrazin (**20**) fontos intermedier, belőle klórgáz segítségével 3,6-diklórtetrazinhoz (**21**) juthatunk^{26,27} (10. ábra).

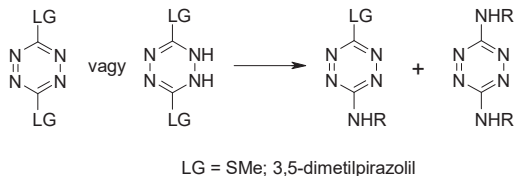


10. ábra 3,6-diklörtetrazin előállítása

A halotetrazinok használata bizonyos esetekben előnyös, mert nukleofil szubsztitúciós reakciókban a halogéncsoport nukleofilekkel könnyebben lecserélhető, mint más távozcsoportok esetén^{17,25,27,28,42}.

3,6-diklór-1,2,4,5-tetrazinból (21) ekvivalens mennyiségű amin hozzáadásával szelektíven 3-amino-6-klór-1,2,4,5-tetrazinok állíthatók elő jó termeléssel^{27,29}. Az amin szubsztituens jelenléte klórszármazék esetében is jelentősen csökkenti a második nukleofil szubsztitúciós lépés sebességét.

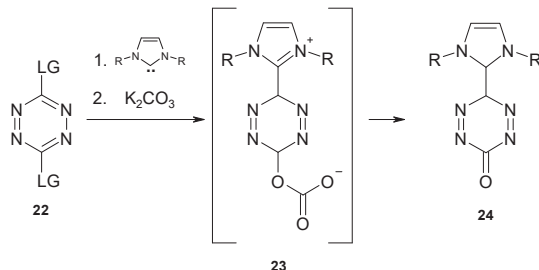
Cutivet és munkatársai megfigyelték, hogy az aromás tetrazinszármazékok helyett, azok kiindulási anyagát, a dihidro-tetrazinszármazékokat használva szubsztrátként, a távozcsoportok aminocsoportra történő cseréje sokkal könnyebben kivitelezhető³⁰. Vizsgálatuk során azt tapasztalták, hogy a távozó csoportok mind primer, mind szekunder aminokkal készségesen lecserélhetők (11. ábra). Kivételt képez a benzilamin, ugyanis azt használva nem sikerült reakciót kiváltaniuk.



11. ábra aromás és dihidro-tetrazinok reakciója aminokkal

A közelmúltban publikálták azt a meglepő eredményt, hogy nukleofil karbénekkel az 1,2,4,5-tetrazinok szubsztitúciós reakciókba vihetőek, és kinoidális tetrazinszármazékok nyerhetők⁷ (12. ábra). Bostai és munkatársai ¹⁸O izotópjelölt K₂CO₃ használatával azt is bizonyították, hogy a karbénprekurzor deprotonálásához használt karbonátnak a reakció

lejátszódásában kulcsfontosságú szerepe van, ugyanis a molekulába beépülő oxigénatom is abból származik.

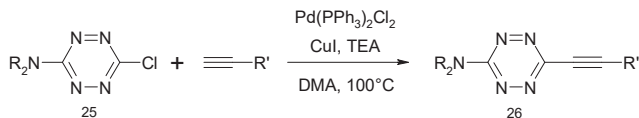


12. ábra . Kinoidális tetrazinok előállítása

2.1.2.2. Keresztkapcsolási reakciók tetrazinszármazékokon

Az átmenetifémek által katalizált kapcsolási reakciók lehetőséget kínálnak arra, hogy szén-szén kötést alakítsunk ki tetrazinszármazékokban. Amíg a hattagú, egy vagy több nitrogénatomot tartalmazó heterociklusok közül a piridinen, diazinokon és triazinokon is ismertek keresztkapcsolási reakciók, addig tetrazinszármazékokon lejátszódó átmenetifém katalizált kapcsolásokra csak két példát találunk az irodalomban. Novák és Kotschy nem szimmetrikusan szubsztituált klórtetrazinokon hajtott végre keresztkapcsolási reakciót, melynek segítségével alkíneket építettek a tetrazinmolekulába³¹. A tapasztalatok szerint Heck- és Suzuki-reakciókban a kiindulási tetrazinvegyületek bomlását, míg Karash- kapcsolásnál azofil addíció lejátszódását, és nem a kívánt C-C kötés kialakulását tapasztalták. Stille kapcsolással sem sikerült a szén-szubsztituens beépítése, mert a katalizátorként jelen lévő ónorganikus reagens redukálta a tetrazingyűrűt, ami a dihidro-származék keletkezéséhez vezetett.

Sikeres kapcsolást Sonogashira-reakció alkalmazásával tudtak elérni abban az esetben, ha a kiindulási tetrazinszármazék (25) klór és tercier amin szubsztituenseket tartalmazott (13. ábra).

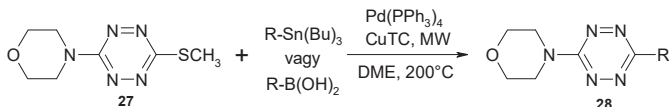


NR₂: dietilamino, morfolino, pirrolidino
R': C₆H₅, C(CH₃)₂OH, Ph

13. ábra Sonogashira kapcsolás klórtetrazin származékokon

Primer és szekunder amincsoportot tartalmazó tetrazinszármazékoknál.– feltehetően a tautomerizációs lehetőségek miatt –, nem tapasztaltak sikeres reakciót.

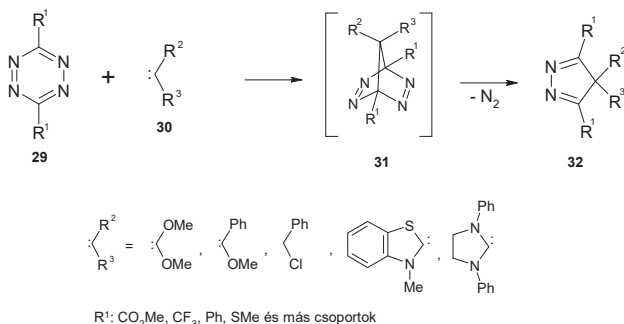
Leconte és munkatársainak 2006-ban sikerült a 3-metiltio-6-(morfolin-4-il)-1,2,4,5-tetrazinon (**27**) Suzuki- és Stille-körülmények között Pd-katalizálta kapcsolási reakciót végrehajtaniuk (14. ábra)³². Réz(I) segédkatalizátor és különböző boronsavak illetve órgánikus reagensek használatával aril- és hetaril-csoportokkal szelektíven szubsztituált tetrazinszármazékokat (**28**) állítottak elő. A kapcsolási reakciók igen magas reakcióidejét (kb. 48 óra) mikrohullámú technikával sikerült jelentősen lerövidíteniük (kb. 2 óra).



14. ábra Stille, illetve Suzuki kapcsolás 3-metiltio-6-morfolino tetrazinszármazékokon

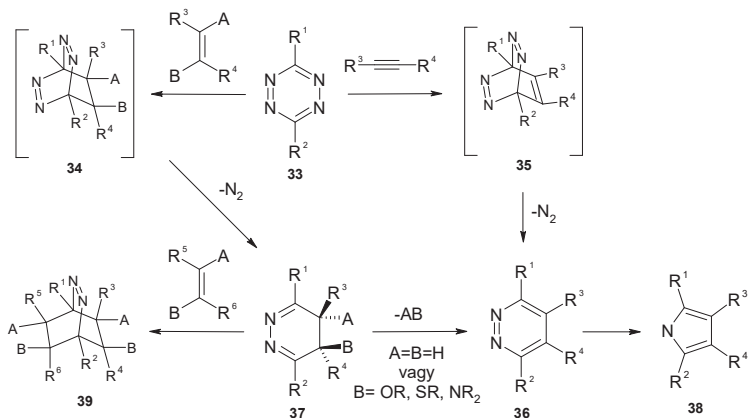
2.1.2.3. Cikloaddíciós reakciók

A tetrazinok (**29**) elektronhiányos aromás rendszerük következtében diénreagensként kiválóan alkalmazhatók fordított elektronigényű Diels-Alder reakcióban. Elektronban dús karbénekkel (**30**) [4+1]-es cikloaddíciós reakcióikba vihetők⁶, melyekben a **31** átmeneti termék kialakulása, majd nitrogén eliminációja során pirazolszármazékok (**32**) állíthatók elő jó termeléssel (15. ábra).



15. ábra Tetrazinok [4+1] cikloaddíciós reakciói

A tetrazinok [4+2]-es cikloaddíciós reakcióiról elsőként Carboni és Lindsey¹⁴ számolt be 1959-ben. Vizsgálataik során aromás fluoroalkil-tetrazinokat egyszerű olefinekkel és alkinekkel reagáltattak, és nitrogénfejlődés közben a kiindulási anyagok 1:1 arányú adduktját kapták. Azt, hogy a reakció fordított elektronigényű Diels-Alder reakcióként írható le Sauer és munkatársai³³ állapították meg kinetikai vizsgálatok alapján.



16. ábra Tetrazinok [4+2] cikloaddíciós reakciói

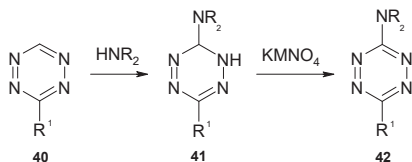
A reakció első és egyben sebesség-meghatározó lépésében az elektronhiányos tetrazin (33) és az elektronban dús olefin vagy acetilén, biciklus intermediert (34, 35) eredményez, melyet ezidáig még nem sikerült izolálni. Az átmeneti termékek rendkívül gyors nitrogénvesztés közben

piridazinná (36) vagy 4,5-dihidropiridazinná (37) alakulnak. Ez utóbbi spontán amin, alkohol vagy tiol elimináció vagy oxidáció során piridazinná (36) aromatizálódhat. A piridazinvázon, cink/ecetsavas kezelés hatására gyűrűszűkülés játszódhat le, pirrolszármazékok (38) kialakítására adva lehetőséget³⁴. Ezt a folyamatot használják ki számos biológiai aktív anyag totálszintézisében (pl. ningalin A-D, lamellarin O, lukaniol A, permetil storniamid A)^{35,36,37}. Bizonyos esetekben a dihidropiridazin-származék (37) újabb Diels-Alder reakcióban vehet részt és azo-áthidalt vegyületté (39) alakulhat³⁸.

A tetrazinok cikloaddíciós reakcióinak alkalmazása igen elterjedt a szerves szintézisekben. A reakcióutat a piridazin-származékok előállítása mellett felhasználták természetes vegyületek szintézisében^{39,40,41,42}, gyógyszerhatóanyag szintézisben (Roseophilin)³⁵ továbbá piridazin-származékok szilárd fázison történő előállítására is⁴³.

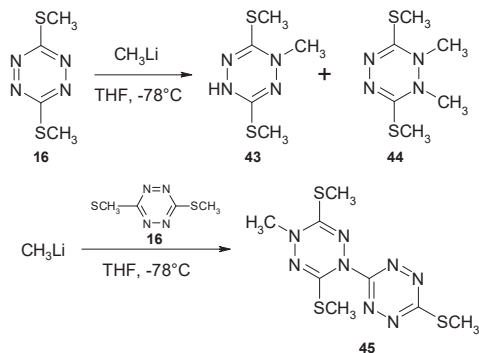
2.1.2.4. Addíciós reakciók

A négy nitrogénatomnak köszönhetően a tetrazingyűrű elektronhiányos, elektrofil jellegű, amely azt eredményezi, hogy készségesen reagál nukleofilekkel. A belépő nukleofil kapcsolódhat a szénatomokra, vagy a nitrogénatomokra. Ez utóbbi esetet az irodalom külön névvel, *azofil addíció*ként jegyzi. Amennyiben a tetrazinváz hármass és/vagy hatos szénatomján jó távozócsoport található, a reakció készségesebben játszódik le. Counotte-Potman és munkatársai arról számoltak be, hogy 3-aril(alkil)-1,2,4,5-tetrazinokat (40) folyékony ammóniás közegben, -40°C körüli hőmérsékleten primer alifás aminoszavakkal reagáltatva, majd a reakcióelegyet kálium-permanganáttal oxidálva, 6-alkilamino-3-aril(alkil)-1,2,4,5-tetrazinokat (42) izoláltak jó kitermeléssel⁴⁴. Ez azt bizonyítja, hogy N-nukleofil addíciójának mindenképpen le kellett játszódnia. A nem izolált köztitermék (41) jelenlétére abból a tényből következtettek, hogy 42 nátriumborohidrides redukcióját követően a 41-es 1,6-dihidro-1,2,4,5-tetrazin izolálható.^{45, 46, 47}



17. ábra Addíciós reakciók tetrazinokon

A 3,6-bis(metiltio)-1,2,4,5-tetrazin (**16**) gyakran használt kiindulási anyag a szubsztitúciós reakciókat vizsgáló kísérletekben, mert N-nukleofilekkel egyik, vagy mindkét metiltio-csoportja lecserélhető. Metillítium reagenssel, tetrahidrofurános oldatban, -78°C -on, azonban nem a várt szubsztitúciós út lejátszódását tapasztalták. A metilcsoport a tetrazingyűrű szén atomja helyett az aromás gyűrű nitrogén atomjához kapcsolódott (**43-45**).⁴⁸ Az azofil addíció a kiindulási anyagok adagolási sorrendjének függvényében eltérő módon játszódott le (18. ábra).



18. ábra Azofil addíció tetrazinszármazékokon

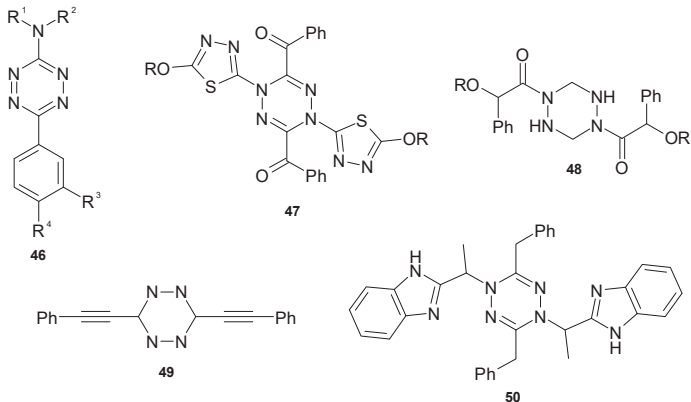
2.1.3. Tetrazinok felhasználása és biológiai aktivitása

Az 1,2,4,5-tetrazin telített és telítetlen származékai a különböző ráépülő funkciós csoportoktól függően számos területen alkalmazhatók. Felhasználásra kerülnek mint peszticidek, gyógyszerek, robbanóanyagok és rakéta hajtóanyagok, továbbá fotográfiai színezékeként és adalékokként, redukálószereként, valamint használatosak hajtóanyag adalékokként illetve folyadékkristályokban.

A tetrazinszármazékok gyógyszeripari felhasználására az ad lehetőséget, hogy a patkányokon elvégzett hatásvizsgálatok szerint alacsony toxicitású vegyületek. Aminoszármazékok orális adagolása esetén csak 836 mg/kg dózis bevétele után pusztult el az állatok fele 30 nap elteltével ($\text{LD}_{30/50}=836\text{mg/kg}$).

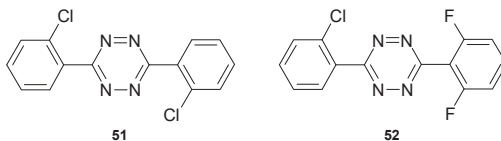
A 3-amino-6-aryl-1,2,4,5-tetrazinok (**46**) antimaláriás aktivitást mutatnak⁴⁹, míg az 1,4-dihidrotetrazin származékok közül számos vegyület mutat antivirális hatást (pl. **47**)⁵⁰. A hexahidro-tetrazin származékoknak (**48**, **49**) gyulladásgátló hatása⁵¹, illetve antitumoros

aktivitása is ismert⁵². Az **50**-es dihidro-tetrazinszármazék, patkányokon végzett kísérletek során, petesejt beányazódását gátló, illetve vetélést kiváltó hatást mutatott⁵³.



19. ábra Néhány biológiailag aktív tetrazinszármazék

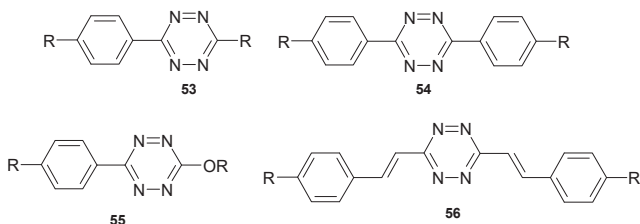
A 3-as és 6-os helyzetben aril, alkil, cikloalkil, fenilalkil, haloaril szubsztituentet hordozó 1,2,4,5-tetrazinok, 1,2- vagy 1,4-helyzetben szubsztituált származékai rendkívül hatékonyak a kártevők illetve azok lárvái és tojásai ellen. A 3,6-bisz-(2-klór-fenil)-1,2,4,5-tetrazin (**51**) a Chinoín RT. forgalmazásában Chlofentezin fantázianéven⁵⁴, a difluorfenil származék (**52**) az Agro-Chemie Kft. forgalmazásában, Flufentezin néven került forgalomba.



20. ábra Hatékony növényvédőszer

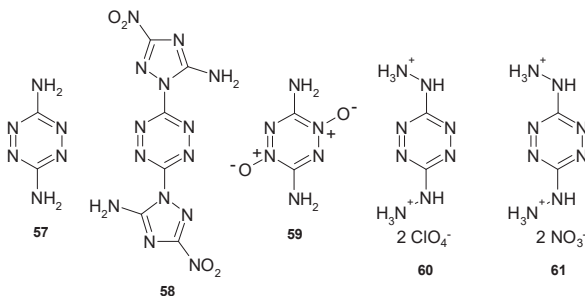
Azon 3-amino-tetrazinszármazékok, melyekben a 6-os pozícióban más szekunder amin vagy klór kapcsolódik, herbicidként alkalmazhatóak. A 3,6-diaril-tetrazinok alkilcsoportot és halogén atomot (F, Cl, Br) tartalmazó származékai peszticidként, baktericidként és gyulladásgátló ágensként is alkalmazhatóak^{55,56}.

Hosszú szénláncú alkil-, illetve alkoxicsoportot tartalmazó 1,2,4,5-tetrazinszármazékok (53-56) felhasználhatóságát folyadékkristályként több közleményben tárgyalják^{6,57}.



21. ábra Folyadékkristályok

Más magas nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek mellet robbanóanyagként és rakéta-hajtóanyagként alkalmaztak számos 3-as és 6-os helyzetben aminocsoportot (57)²² és nitrocsoportot, vagy ezekkel szubsztituált heterociklusokat tartalmazó tetrazinszármazékot (58)^{58,59,6} illetve azok N-oxidjait (59)⁶⁰, perklorátjait(60)²⁷, vagy nitrátjait(61)⁶. Előnyük hogy a nagymértékű energia-felszabadulást csak kismértékű füstképződés kíséri, ami a molekulák alacsony széntartalmából ered.



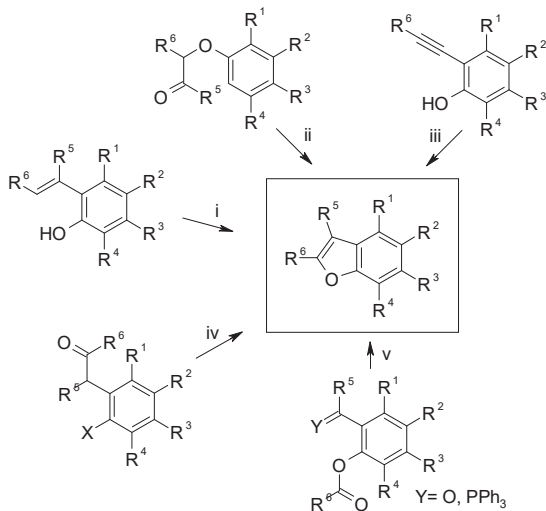
22. ábra „Robbanékony” Tetrazinszármazékok

2.2. Benzofurán-származékok

2.2.1. Benzofurán-származékok előállítása, és biológiai aktivitása

Számos szintetikus, és természetes benzofuránszármazékot ismerünk amelyek általában jelentős biológiai aktivitással rendelkeznek, ezért előállításukra több stratégiát is kidolgoztak.

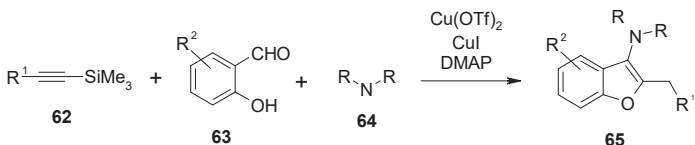
A benzofuránváz előállítható (23. ábra): (i) o-vinil-fenolok oxidatív ciklizációjával^{61,62,63}, (ii) α-fenoxi-ketonok dehidratív ciklizációjával^{64,65}, (iii) o-alkinil-fenolok gyűrűzárásával^{66,67,68,69}, (iv) o-halobenzil-ketonok réz- illetve palládiumkatalizált O-arilezésével^{70,71,72,73,74,75}, (v) McMurry kapcsolással^{76,77}, valamint Wittig reakció alkalmazásával^{78,79}.



23. ábra Benzofuránváz szintézisének lehetőségei

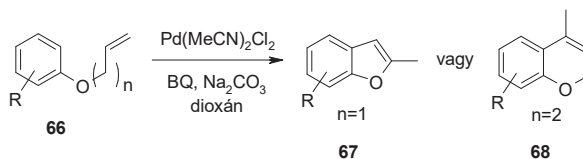
A benzofuránok jelentőségét mutatja, hogy számos cikk és szabadalom jelenik meg előállításukról, felhasználásukról napjainkban is^{80,81,82,83,84,85}.

Sakai és munkatársai egyszerű, jól használható eljárást írtak le 2-alkil-3-amino-benzofuránszármazékok (65) előállítására, melynek során szekunder aminből (64), szililvédett terminális acetilénszármazékból (62) és 2-hidroxi-benzaldehyd-származékokból (63) egy lépésben kapjuk a célvegyületeket.⁸⁶ (24. ábra).

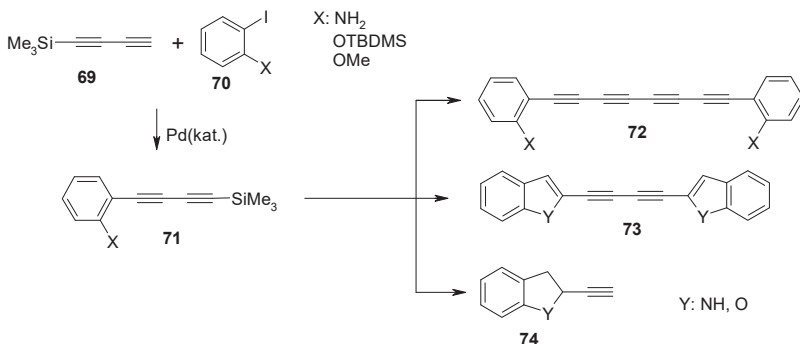


24. ábra 2-alkil-3-amino-benzofuránszármazékok szintézise

Koreai kutatók 4-metil-benzopiránok (**68**), illetve 2-es helyzetben metil-szubsztituált benzofuránok (**67**) előállítását valósították meg palládiumkatalizált oxidatív gyűrűzárással⁸⁷ (25. ábra), olasz kutatók pedig ugyancsak 2-es pozícióban alkinfunkciós csoportot tartalmazó benzofuránok, illetve indolok szintézisét írták le⁸⁸ (26. ábra).

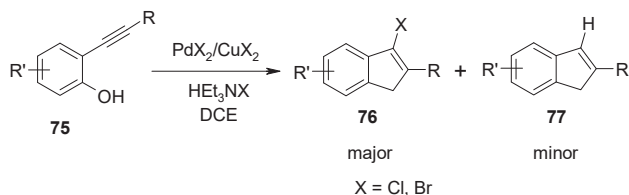


25. ábra benzofurán illetve benzopirán szintézise oxidatív ciklizációval



26. ábra 2-alkinil benzofuránok szintézise

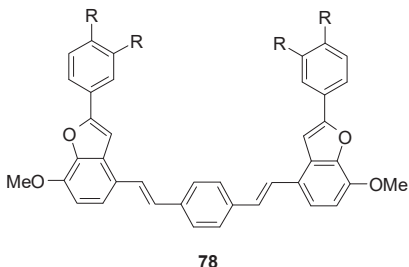
Liang és munkatársai azt a megfigyelést tették, hogy amennyiben a 2-alkinil-fenolok (**75**) réz-halogenid jelenlétében végzett palládiumkatalizált gyűrűzárását 0,2 ekvivalens trietilammónium-jodid jelenlétében végezték, abban az esetben a várt 2-alkil-benzofuránszármazék (**77**) helyett, jó szelektivitással 2-alkil-3-halogén-szubsztituált terméket (**76**) kaptak⁸⁹.



27. ábra 3-halo-benzofuránok előállítása

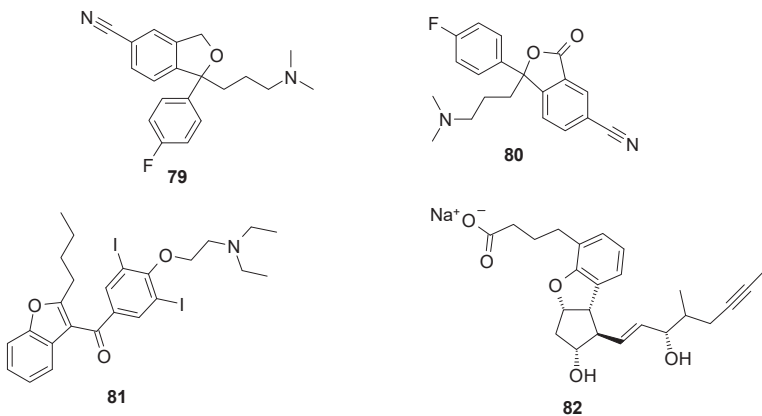
A benzofurán-származékok felhasználása igen sokrétű. Bár legjellemzőbb felhasználási területük a gyógyszeripar, más területeken is hasznosnak bizonyultak. Növényvédőszerként (pl. Cicerfuran), illetve elektrolumineszcens tulajdonságuk miatt kékfény sugárzóként is megállják a helyüket^{90,91,92}.

Taiwani kutatók két benzofurán-magot divinil-benzol hiddal kötöttek össze, ezáltal igen jó fizikai és kémiai tulajdonságokkal rendelkező elektrolumineszcens vegyületet (**78**) kaptak⁹².



28. ábra kékfénysugárzó benzofuránszármazék

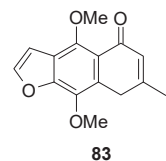
A benzofurán-származékok gyógyászati felhasználására a legkülönbözőbb területeken találunk példát. Ismeretesek androgén bioszintézis szabályozóként⁹³, 5-lipoxigenáz inhibitorként⁹⁴, vér Xa koagulációs faktor inhibitorként⁹⁵, angiotenzin II receptor antagonistaként⁹⁶, kalcium csatorna blokkolóként⁹⁷, adenosin A₁ receptor ligandumként⁹⁸ illetve antitumor ágensként^{99,100}, és még számos más területen. Korunk egyik népbetegsége, a depresszió, ennek kezelésére használt hatóanyag a Citalopram (**79**), illetve az Escitalopram (**80**) fantázianevű izobenzofurán származék. Másik, a rohanó világunkra jellemző probléma, a kardiovaszkuláris rendszer zavara, ennek szabályozására használatos az Amiodarone (**81**). Érendszeri problémák, illetve tüdő magasvérnyomás kezelésére szolgál a Beraprost-nátrium, (**82**), melyet a Chinoin is gyárt generikumként.



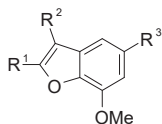
29. ábra A Citalopram, az Escitalopram, az Amiodarone, és a Beraprost-Na

A természetben előforduló benzofuránszármazékok között is igen nagy számban találhatunk biológiai aktivitással rendelkező molekulákat. Az *Eupatorium utricaeifolium*-ból és a *Haplopappus heterophylus*-ból izolálható khellin (**83**) hatékonyan bizonyult *asthma bronchiale* kezelésére, a *Machilus glaucescens* (Lauraceae) növényből izolált machicendiol¹⁰¹ (**84**) szintén alkalmas asztmatikus, valamint reumatikus betegségek kezelésére is.

Az *S. miltiorrhiza*-ból kinyert 5-(3-hidroxi-propil)-7-metoxi-2-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-3-benzo[*b*]furánkarbaldehid¹⁰² (**85**) pedig szívinfarktus és *angina pectoris* kezelésére használják.

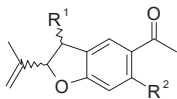


83

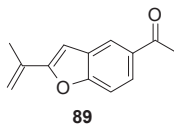


84 R¹: 3',4'-metiléndioxifenil
R²: H, R³: CH(OH)CH₂CH₂OH

85 R¹: 3-metoxi-4-hidroxifenil
R²: CHO, R³: (CH₂)₃OH



86 R¹=R²=H
87 R¹=H, R²=OH
88 R¹=OH, R²=H



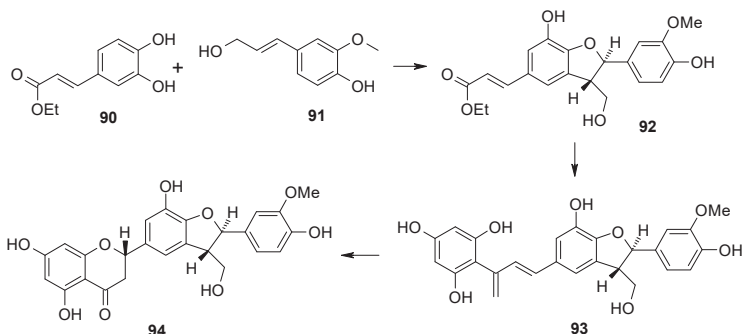
89

30. ábra Néhány biológiailag aktív benzofuránszármazék

A szintén növényekből izolált tremeton (**86**), hidroxitremeton (**87**), toxol (**88**) valamint dehidrotremeton (**89**), idegrendszeri megbetegedést okoz a növényt elfogyasztó állatoknál. Komoly veszélyt rejt magában, hogy a mérgezett állat húsát vagy tejét elfogyasztva, ezek a vegyületek az emberi szervezetre is hasonló hatást fejtenek ki.¹⁰³

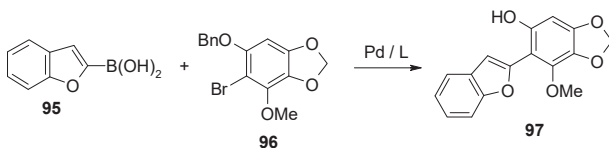
Kiemelkedő biológiai aktivitásuk ismeretében talán nem meglepő, hogy a természetben előforduló benzofurán-származékok totálszintézisét számos kutatócsoport tűzte ki célul az elmúlt években.

Az antioxidáns hatású Silyhermin (**94**) szintézisét Antus és munkatársai a 3,4-dihidroxi kávésav-etilészterből (**90**), és koniferil-alkoholból (**91**) kiindulva valósították meg.¹⁰⁴



31. ábra Silyhermin szintézise

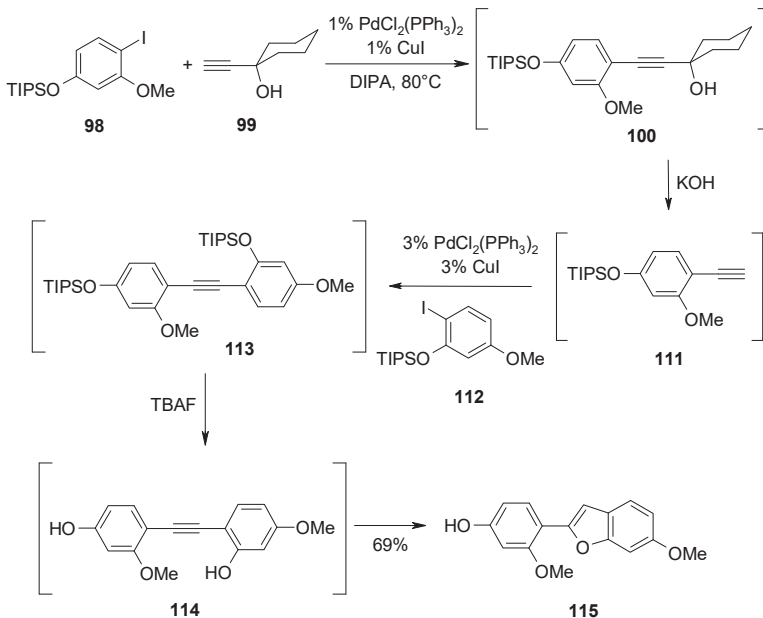
A különböző élesztőfajokból izolálható, szintén antioxidáns hatású **97** benzofuránszármazék előállítását például Hoesh reakció alkalmazásával¹⁰⁵, intramolekuláris Wittig reakcióval¹⁰⁶ és palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakcióval egyaránt megoldották.¹⁰⁷



32. ábra A **92** benzofurán származék egy leírt szintézise Suzuki reakció alkalmazásával.

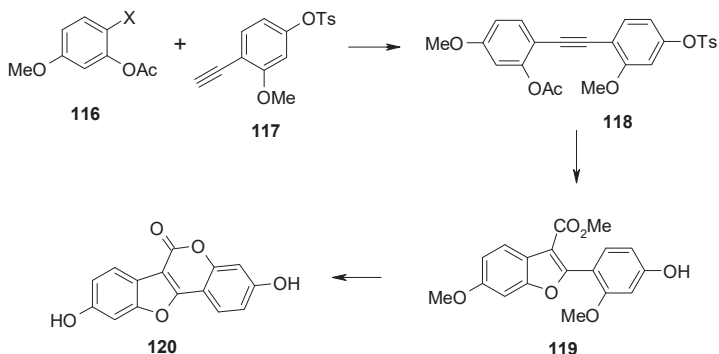
A hasonló szerkezetű, gombaellenes hatású Vignafuránt (**115**) 1975-ben izolálták a tehénborsó (*Vigna unguiculata*) leveléből. Első totálszintézisét az izolálással egyszerre publikálták Preston

és munkatársai¹⁰⁸, majd a későbbiekben további hat kutatócsoport is elvégezte a totálszintézisét^{109,110,111,112,113}.



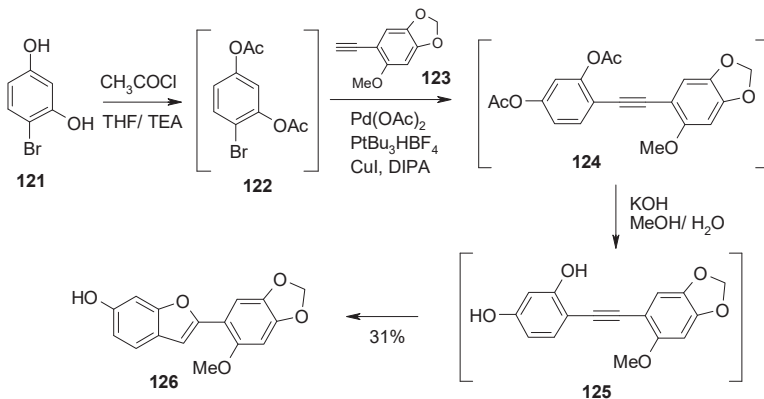
33. *ábra* Vignafuran szintézise Csékei és munkatársai szerint

Sakamoto és munkatársai nevéhez fűződik egy erős ösztrogén aktivitású benzo-furánszármazék a Coumestrol (**120**) totálszintézise, melyet Bickoff 1950-ben izolált lucernából (*Medicago sativa*) és fehér lóheréből (*Trifolium repens* L.)¹¹⁴.



34. ábra Coumestrol és szintézise

A csicseriborsó (*Cicer arietinum* L.), a borsó (*Pisum Sativum*) és a szárazbab (*Phaseolus Vulgaris*) után, a világon a harmadik legnagyobb mennyiségben felhasznált takarmány, ezért védelme a kórokozókkal szemben, kiemelkedő fontosságú. Megfigyelték, hogy a növény, a gyökerében védőanyagot szintetizál az őt megtámadó *Fusarium oxysporum* f. sp. *ciceri* gombatörzs ellen. Stevenson és Veitch 1998-ban izolálta a termelt hidroxibenzofurán-származékot. Ez a vegyület a Cicerfuran (126), melynek első totálszintézisét kutatócsoportunkban valósították meg.¹¹⁵



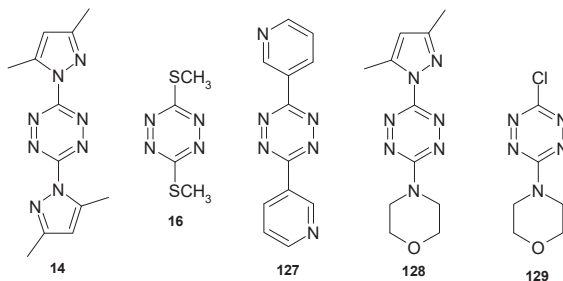
35. ábra Cicerfuran totálszintézise

3. Saját eredmények

3.1. Tetrazinszármazékok reakciói átmenetifém-organikus vegyületekkel

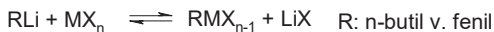
Munkánk során különböző tetrazinszármazékok poláris fémorganikus reagensekkel kiváltott reakcióit tanulmányoztuk azzal a szándékkal, hogy megvizsgáljuk annak lehetőségét, hogy kiváltható-e rajtuk szubsztitúciós reakció.

Vizsgálataink kiindulási anyagaiként a 3,6-bisz(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,2,4,5-tetrazin (**14**, továbbiakban dipirazolil-tetrazin), a 3,6-bisz(metiltio)-1,2,4,5-tetrazin (**16**, továbbiakban metiltio-tetrazin), a 3,6-bisz(3-piridil)-1,2,4,5-tetrazin (**127**, továbbiakban dipiridil-tetrazin), a 3-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(*N*-morfolino)-1,2,4,5-tetrazin (**128**, továbbiakban morfolino-pirazolil-tetrazin, valamint a 3-klór-6-(*N*-morfolino)-tetrazin (**129**) szolgáltak (36. ábra). Választásunk azért esett e vegyületekre, mert közülük négy származék jó távozócsoportot tartalmaz, a dipiridil-tetrazint pedig összehasonlítási alpnak használtuk. Az általunk kiválasztott tetrazinszármazékok között mind szimmetrikusan, mind nemszimmetrikusan szubsztituált vegyület is található, s mivel koordinációs készségük különböző, így információt nyerhetünk a fémorganikus reagens koordinációjának a reakció lefutására gyakorolt hatásáról is.



36. ábra Az általunk választott tetrazinszármazékok

A reakciókban használni kívánt fémorganikus reagensek részben kereskedelembe kaphatóak, illetve esetenként transzmetallálási reakcióban állítottuk elő őket úgy, hogy a fémsó vízmentes tetrahidrofurános oldatához (vagy szuszpenziójához) argon atmoszféra alatt -78°C-on kanulán át *n*-butillítiumot, vagy fenillítiumot csepegtettünk, majd az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Az így kapott reagenst azonnal felhasználtuk.



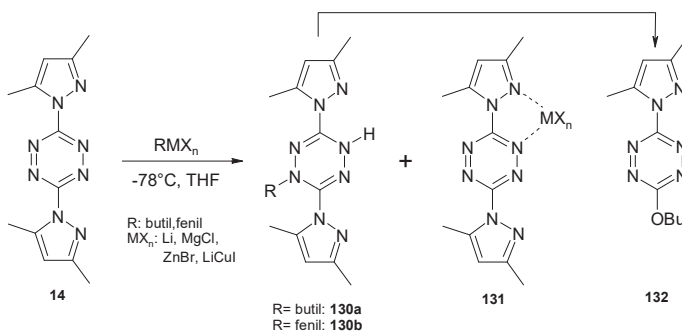
A fémorganikus reagensek előállítására használt transzmetallálás mellett szól a reakció egyszerű kivitelezhetősége, de már itt érdemes megjegyezni, hogy a transzmetallálás egyensúlyi reakció, ami az alkalmazások során elvileg problémát okozhat, mert a jelenlevő fémsóval a dipirazolil-tetrazin (**14**), illetve a morfolino-pirazolil-tetrazin (**128**), a pirazol-, és tetrazinrészlet megfelelő nitrogén atomjain keresztül, kétfogú ligandumként komplexet képezhet. A fémsóval való komplex képzés és a kívánt kémiai átalakulás, így egymással versengő folyamatokká válhatnak.

3.1.1. Azofil addíció

A dipirazolil tetrazint (**14**) n-butillítiummal, fenillítiummal, fenil-magnézium-kloriddal, fenil-cink-bromiddal, butil-cink-kloriddal, valamint Gilmann reagenssel reagáltatva azt tapasztaltuk, hogy azofil addíció játszódott le (37. ábra). A fémorganikus reagenst inert atmoszférában, kanula alkalmazásával adagoltuk a dipirazolil-tetrazin (**14**) hűtött (-78 °C) tetrahidrofurános szuszpenziójához. A reakcióelegy feldolgozása után minden reakcióban a citromsárga színű 1-butil-3,6-bisz(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,4-dihidro-tetrazint (**130a**) illetve 1-fenil-3,6-bisz(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,4-dihidro-tetrazint (**130b**) izoláltuk főtermékként jó hozamban (1. Táblázat).

Abban az esetben ha a fémorganikus reagenst *in situ* állítottuk elő, kimutattuk egy bíbor színű, erősen poláris tetrazinszármazék jelenlétét is kisebb mennyiségben. Ez feltehetőleg a tetrazin fémkomplexe (**131**), amit az is alátámaszt, hogy a vizes feldolgozás során a **14** kiindulási vegyületté alakul. A **131** fémkomplex stabilitására utal az a megfigyelésünk, hogy amennyiben **14**-et 1 ekvivalens réz(I)-jodiddal komplexáltuk, majd ehhez adtuk a butillítiumot, nem tapasztaltuk átalakulást.

A butillítiummal kiváltott reakcióban melléktermékként kimutatható volt még a kiindulási tetrazin redukált származéka (**13**) is, valamint azt is megfigyeltük, hogy levegőn való állás hatására kis mennyiségben keletkezik a **132** butoxitetrazin is. E melléktermékek keletkezésének lehetséges okára a későbbiekben még visszatérünk.



37. ábra Dipirazolil-tetrazin azofil addíciója

RM	130a,b	131
BuLi	70% ^{a,b,c}	
PhLi	62%	
PhMgCl	85%	
BuZnBr ^a	85%	15%
PhZnBr	90%	
PhZnBr ^a	45%	35%
BuCuLiI ^a	60%	40%

^aA reagens a megfelelő lítiumorganikus vegyületből és fémsóból készült.

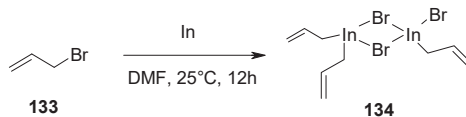
^bKis mennyiségben (5%) kimutatható **13** jelenléte a reakcióelegyben.

^cA termék állás közben részben a **132** butoxi-származékká alakul.

1. Táblázat dipirazolil-tetrazin azofil addíciójának termékeloszlása, hozamai

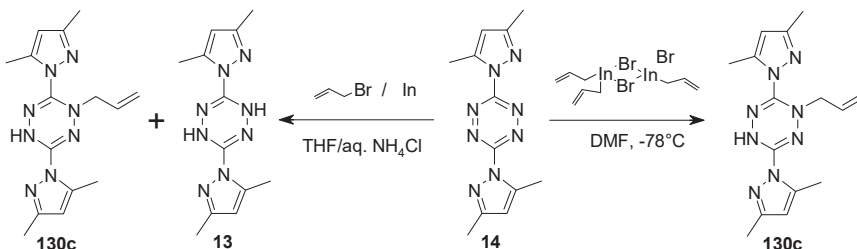
A nukleofil reagensnek a nitrogén atomon való kapcsolódása - kiváló szelektivitása ellenére is - nehezen értelmezhető folyamat. A reakció ilyen irányú lefutásáért feltehetőleg a fém és a tetrazinmolekula közötti koordináció felelős, amely a tetrazingyűrű nitrogén atomjára irányítja a belépő reagenst. E hatás kiküszöbölésére a reakciót elvégeztük ekvivalens mennyiségű bórt trifluorid-dietiléterát jelenlétében is, amelytől azt vártuk, hogy a donor sajátoságú nitrogén atom(ok)hoz koordinálódik és ezáltal gátolja a nitrogénen való támadási irányt, azonban ez esetben is azofil addíció játszódott le.

A **14** dipirazolil-tetrazint reagáltattuk a **134** indiumorganikus reagenssel is, amelyet allil-bromid (**133**) ekvivalens mennyiségű indium forgács dimetil-formamidos szuszpenziójához való adagolásával, szobahőfokon állítottuk elő (38. ábra).



38. ábra A **134** indiumorganikus reagens előállítása

Megállapítottuk, hogy az indiumorganikus reagens hatására is azofil addíció játszódik le, amely a **130c** N-allil-tetrazinszármazékhoz vezet (39. ábra). A **130c** vegyület érdekessége, hogy esetében elvileg lehetőség nyílik az allilcsoport vándorlására a tetrazingyűrű szénatomjára ([3,3] szigmatróp átrendeződés), de ilyen irányú előkísérleteink – **130c** többnapos forralása xilolban - nem eredményeztek C-allil terméket.



39. ábra N-allil-dihidro-dipirazolil-tetrazin előállítása

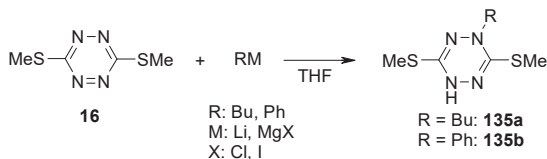
RM	130c	13
$(\text{C}_3\text{H}_5)_3\text{In}_2\text{Br}_3$ (134)	60%	
$\text{C}_3\text{H}_5\text{Br} + \text{In}$ (aq. THF)	50% ^a	50% ^a

^aA reakcióelegyből készült NMR mérések alapján

2. Táblázat Termékeloszlás In-organikus-reagens alkalmazása esetén

Amíg vízmentes oldószerben végezve a kísérleteket kizárólag csak azofil terméket kaptunk, addig Barbier-féle körülmények között¹¹⁶ (THF és telített ammónium-klorid oldat 1:1 arányú elegyében) az azofil addíciós termék (**130c**) keletkezése mellett a tetrazingyűrű redukcióját (**13**) is tapasztaltuk. A kétféle reakciótermék aránya a reakcióelegyből készült NMR mérések alapján 50-50%. Az indiumreagenssel végzett átalakításokban észlelt eltérő viselkedés oka feltehetően az, hogy a Barbier-féle körülmények között végzett reakció gyökös folyamat.

A következő általunk vizsgált tetrazin a 3,6-bisz(metiltio)-1,2,4,5-tetrazin (**16**, 40. ábra) volt, amelyet butillítiummal, fenillítiummal, valamint fenilmagnézium-kloriddal reagáltattuk. Kizárólag azofil addíció lejátszódását tapasztaltuk, mint az metillítium alkalmazása esetén már az irodalomban ismert volt, és mindhárom esetben kiváló hozamban kaptuk az azofil adduktot (**135**). A lítiumorganikus reagensekkel kapott eredmények jóval felülmúlják az irodalom alapján vártakat.

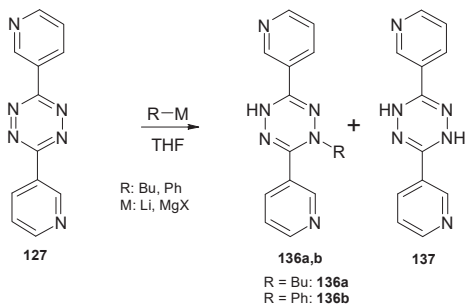


40. ábra metiltio-tetrazin azofil addíciója

RM	135a,b
BuLi	90%
PhLi	80%
PhMgCl	94%

3. Táblázat Metiltio-tetrazin azofil-addíciójának hozamai

A dipiridil-tetrazin (**127**) azofil addíciós készségét vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy lítium-, és magnéziumorganikus reagensekkel is kiváltható az azofil addíció (**136**, 41. ábra), azonban a korábbi vizsgálatainkkal összevetve megállapítottuk, hogy a reakció lejátszódásához a hőmérsékletet -78°C-ról szobahőmérsékletre kellett emelni. A kevésbé reaktív cink-, és rézorganikus reagensekkel nem, vagy csak nagyon alacsony konverzióval sikerült átalakulást kiváltanunk. E csökkent reaktivitás magyarázata lehet, hogy a **127**-es tetrazinvegyület pirdingyűrűi koordinálni képesek a fémorganikus reagenst, ezáltal gátolva ennek a tetrazingyűrűhöz való közeledését. Lítiumorganikus vegyületek használatakor az azofil addícióval versengve megjelent a tetrazingyűrű redukciója is (**137**), melynek oka feltehetőleg a megemelt reakcióhőmérsékletben és a tetrazingyűrű könnyű redukálhatóságában keresendő (4. Táblázat).



41. ábra 3,6-bisz(3-piridil)-1,2,4,5-tetrazinazofil addíciós származékai

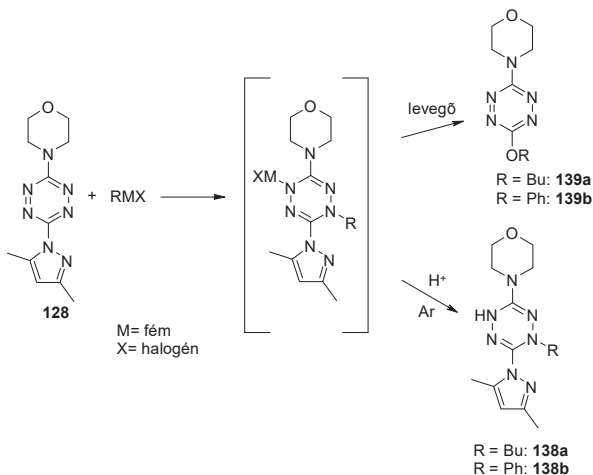
RM	136a,b	137
BuLi	13%	32%
BuMgI	96%	
PhLi	35%	25%
PhMgCl	58%	

4. Táblázat Dipiridil-tetrazin reakcióinak termékeloszlása, hozamai

A morfolino-pirazolil-tetrazint (**128**) lítium-, illetve magnéziumorganikus reagensekkel reagáltatva két érdekes megfigyelésre is szert tettünk. A fő reakcióirány minden esetben az azofil addíció volt és egyfajta azofil addukt keletkezését észleltük. A terméken végzett NOE mérésekből kiderült, hogy az azofil addíció regioszelektíven játszódott le, vagyis a nukleofil kizárólag a pirazolgyűrűhöz közelebbi 2-es nitrogén atomra épül be (42. ábra, **138**). A regioszelektivitás oka szerintünk az, hogy a fémorganikus reagens koordinálódik a pirazolgyűrű nitrogén atomjához, ami a fémorganikus reagens támadását tetrazingyűrű hozzá közelebb eső egyik nitrogén atomjára irányítja.

A reakció másik érdekessége az volt, hogy a feldolgozás során a levegő hatására a reakcióelegy színe vörössé válik, mely aromás szerkezet kialakulására utal. Az kromatográfiás tisztítás során **138** mellett egy új vörös színű vegyületet is izoláltunk, melynek NMR és MS vizsgálati eredményeiből kiderült, hogy a pirazolilcsoport butoxi- illetve fenoxycsoportra cserélődött (**139**). Oxigén atmoszférában ez a folyamat még gyorsabban lejátszódik, míg az átalakítást inert atmoszférában végezve és az azofil terméket abban tárolva nem tapasztaltuk a szubsztituált termék keletkezését. Ezek a megfigyelések egyértelműen arra utalnak, hogy egy oxidatív átrendeződéssel állunk szemben, ahol a beépülő alkoxi/ariloxi részlet szerves csoportja a szomszédos nitrogén atomról származik, míg az oxigén atom az oxigén molekulából jön. Ezzel összhangban lehet az a megfigyelés is, hogy a megfigyelt **138-139** átalakulás mértéke nagyban

függött a dihiro-tetrazin-származékban levő fém milyenségétől. Lítiumorganikus intermediereken játszódott le leggyorsabban az oxidatív átrendeződés, míg a feldolgozás után a **138** dihidro-tetrazinok átrendeződése volt a leglassabb. A butilcsoport vándorlása készségesebben lejátszódott, mint a fenilcsoporté. A jelenség nem egyedülálló, hiszen korábban a **14** dipirazolil-tetrazin és butillítium reakciójában is ki tudtuk mutatni kisebb mennyiségben a megfelelő butoxiszármazék (**132**) jelenlétét.



42. ábra Azofil addíció és oxidatív átrendeződés a **128** pirazolil-morfolino-tetrazinon

RM	138a,b	139a,b
BuLi	13% ^a	80%
BuMgI	43% ^a	56%
PhLi	85% ^a	
PhMgCl	90% ^a	

^aA levegőn állva részben **139**-es vegyületté alakul

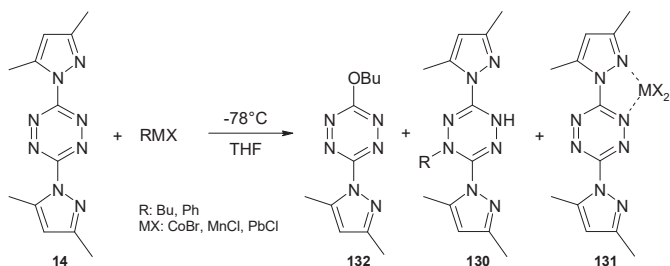
5. Táblázat Morfolino-pirazolil-tetrazin (**128**) reakcióinak termékeloszlása

Kísérleteket végeztünk azofil addíció kiváltására 3-klór-6-morfolino-tetrazinon (**129**) is. Amennyiben butillítiummal végeztük az átalakítást, úgy csak bomlást észleltünk már -78°C -on is, aminek feltehetőleg a lítium-halogén csere a nyitólépése. Grignard reagensek alkalmazásakor ugyan a -78°C -os reakcióelegy VRK vizsgálata arra utalt, hogy lejátszódott a kívánt átalakulás, de a reakcióelegy feldolgozása után csak bomlást tapasztaltunk és nem tudtunk egyetlen bomlásterméket sem azonosítani.

3.1.2. Nukleofil-szubsztitúció

Amennyiben mangán-, kobalt-, illetve ólomorganikus reagensekkel reagáltattuk a **14** dipirazolil-tetrazint, úgy általában többféle termék megjelenését is tapasztaltuk. A fémorganikus reagenseket butillítium oldat ekvivalens mennyiségű mangán(II)-bromid, kobalt(II)-bromid, illetve ólom(II)-bromid tetrahydrofurános oldatához való adagolásával, argon atmoszférában -78 °C-on állítottuk elő.

A butilkobalt-, és butilmangán-reagensekkel végzett kísérleteink során a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatok két termék jelenlétét mutatták (43. ábra, 6. Táblázat). Az egyik, a kiindulási tetrazinnál apolárisabb anyagra utaló piros folt a **132** butoxitetrazinnak felelt meg, míg a másik, erősen poláris bordó színű folt volt. Ez utóbbi feltehetőleg a kiindulási tetrazin átmenetifém komplexe (**131**), amit az a tapasztalatunk is alátámaszt, hogy a termék savas-vizes feldolgozása és diklórmetános extrakciója után, a szerves fázis VRK-ja a piros termékfolt mellett csak a **14** kiindulási anyag jelenlétét mutatta. A **132** butoxitetrazin keletkezése e reakcióban azért meglepő, mert korábban csak oxigén jelenlétében észleltük kialakulását, míg e reakciókban az oxigén jelenléte kizárható, így feltehetőleg más úton kellett keletkeznie.



43. ábra **14** reakciója kobalt-, mangán-, és ólomorganikus reagensekkel

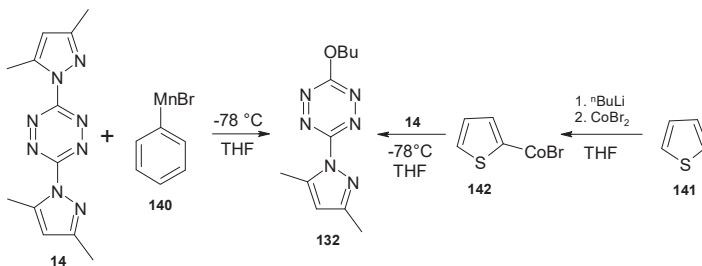
RM	130	131	132
BuCoBr ⁱ		40%	60%
BuMnCl ⁱ		60%	40%
BuPbCl ⁱ	25%	35%	30%
PhMnCl ⁱ	20%	40%	15%

6. Táblázat Termékeloszlás **14** reakciójában kobalt-, mangán-, és ólomorganikus reagensekkel

Amennyiben a butillítiumból ólom(II)-kloriddal alakítottuk ki a reagenst, úgy a korábbiakban észlelt két termék (**132**, **131**) mellett megjelent a **130a** azofil addukt is a reakcióelegyen, amelyet alacsony hozamban izolálni is tudtunk. A fenillítiumból és mangán(II)-kloridból

előállított reagens **14**-gyel reagáltatva meglepő eredményre jutottunk. A **130b** azofil addukt keletkezése mellett itt is észleltünk komplexképződést (**131**), valamint keletkezett a **132** butoxitetrazin-származék is. Ez a megfigyelés egyértelműen arra utal, hogy **132** ezekben a reakciókban nem az azofil addíciót követő oxidatív átrendeződésben, hanem a dipirazolil-tetrazin (**14**) és butoxidion reakciójában keletkezik. A butoxidion keletkezéséért a tetrahydrofuran redukzív felnyílását tettük felelőssé, amelyre több példa is van az irodalomban.^{117,118} Amennyiben ugyanezen reakciót dietil-éterben végeztük, úgy csak komplexképződést tapasztaltunk, amely alátámasztja feltételezésünket.

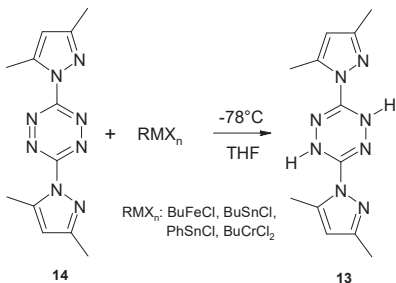
A reakciót úgy is elvégeztük, hogy a mangánorganikus reagenst nem transzmetallálással állítottuk elő, hanem a mangán-bromidot előbb naftalin jelenlétében fém lítiummal redukáltuk, majd a keletkező aktív mangánport brómbenzollal oxidatív addícióba vittük (44. ábra). Az így előállított fenilmangán-bromidot (**140**) kanulán adagoltuk a dipirazolil-tetrazin tetrahydrofurános oldatához, s savas feldolgozás után ismét a butoxi-szubsztituált tetrazint (**132**) izoláltuk. Hasonló eredményre vezetett a tiofén (**141**) litiálásával és a keletkezett 2-lítio-tiofén kobalt(II)-bromidos transzmetallálásával kialakított **142**-es reagens és a **14** tetrazin reakciója, ahol közepes termeléssel (50%) szintén butoxi-pirazolil-tetrazint (**132**) izoláltunk. Ezen kísérletek eredménye egyértelműen arra utal, hogy bizonyos fémorganikus reagensek az oldószerként használt tetrahydrofuran redukzív felnyílásával fém-butoxidot alakítanak ki, amely nukleofilként reagál a dipirazolil-tetrazinnal és szubsztitúciós reakcióban a **132** termék keletkezik.



44. ábra 3-butoxi-6-pirazolil-tetrazin (**132**) keletkezése mangán-, és kobaltorganikus reagensek hatására

3.1.3. Redukció

Kísérletet végeztünk a tetrazinszármazékok reaktivitásának vizsgálatára vas-, ón- és krómorganikus reagens jelenlétében is, melyeket szintén transzmetallálással állítottunk elő (45. ábra). Mind a négy esetben ugyanaz a citromsárga vegyület keletkezett kvantitatív mennyiségben, melynek vizsgálatakor kiderült, hogy nem a várt azofil addíciós termék, hanem a tetrazingyűrű redukciója során keletkező, dihidro-dipirazolil-tetrazin (**13**).



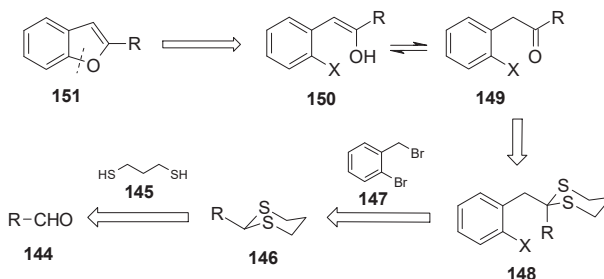
45. ábra 3,6-bisz(dipirazolil)-1,2,4,5-tetrazin redukciója fémorganikus reagensekkel

Ezen átalakulások is azt támasztják alá, hogy a fémorganikus reagensek nem csak nukleofilként, de redukálószerként is viselkedhetnek. A reagensben levő fém minősége jelentős befolyással van mind a nukleofil jelleg erősségére, mind a redukció irányra. Egyes átmenetifém-organikus reagensek esetében nem zárható ki, hogy β -hidrid eliminációban fémhidrid keletkezik, amely szintén a redukciós útirány fele tolja a reakciót.

3.2. Benzofurán-származékok palládiumkatalizált szintézise

3.2.1. Benzofurán-származékok szintézisének stratégiája

A benzofurán-származékok szintézisére, mint azt az irodalmi áttekintőben bemutattam, több út ismert. A gyűrűzárás elvben megvalósítható a fenilgyűrű és az oxigénatom közötti kötés palládiumkatalizált szintézisével is (30. ábra), amely formálisan egy aromás nukleofil szubsztitúció. Munkánk indításként Watanabe és munkatársai által 2000-ben publikált eredmények szolgáltak, melyek szerint sikeresen állítottak elő 1-amino-indolokat, palládiumkatalizált intramolekuláris gyűrűzárással¹¹⁹. Feltevésünk megalapozottságát az utóbbi néhány évben megjelenő több cikk is alátámasztotta^{70,71,72,73}. Az általunk tervezett eljárás (46. ábra) kulcsvegyületei az aril-(brómbenzil)-ketonok, melyektől azt várjuk, hogy az alkalmazott reakciókörülmények között, feltehetőleg a tautomér egyensúlyban keletkező **150** enolon keresztül, gyűrűt zárnak.

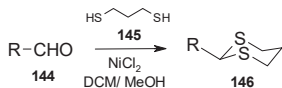


46. ábra A benzofuránváz általunk tervezett palládiumkatalizált szintézise

3.2.2. Ditiánok szintézise

A **150** ketonok szintézisét sokrétűségük és könnyű hozzáférhetőségük miatt, aromás aldehidekből (**144**) kiindulva valósítottuk meg. Benzaldehyd és származékai (**144a**, **c-n**) készségesen reagáltak 1,3-propánditiállal (**145**) és kiváló hozammal keletkeztek a megfelelő 2-aryl-1,3-ditián-származékok (**146a**, **c-n**). A gyűrűs tioacetal kialakítása hasonlóan hatékony volt a piridin-4-karbaldehyd (**144b**), fenil-acetaldehyd (**144q**), 2- illetve 1-naftilaldehyd (**144o,p**) valamint n-propionaldehyd (**144r**) mint kiindulási anyagok alkalmazása esetén is (7. Táblázat). Az átalakítások célja az volt, hogy a kiindulási aldehidek karbonil szénatomját előkészítse az elektrofillal való alkilezési reakcióra, valamint védje a következő lépésben alkalmazott n-butillitium nukleofil támadásától. A keletkezett ditiánokról ismert, hogy a kénatomok stabilizáló

hatásából kifolyólag készségesen deprotonálódnak és így acilanon ekvivalensként használhatóak szintézisekben.



47. ábra 2-es helyzetben szubsztituált ditiánok szintézise

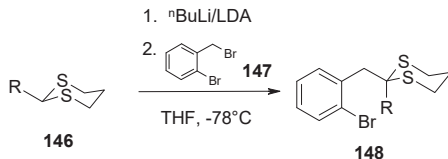
	R-	Y
146a	fenil	87 %
146b	4-piridil	89 %
146c	4-N,N-dimetilaminofenil	65 %
146d	4-CF ₃ -fenil	80 %
146e	4-Cl-fenil	87 %
146f	4-F-fenil	90 %
146g	4-tolil	99 %
146h	4-MeO-fenil	99 %
146i	3-MeO-fenil	99 %
146j	3-tolil	99 %
146k	2-MeO-fenil	90 %
146l	2-MOMO-fenil	54 %
146m	2-F-fenil	96 %
146n	2-tolil	99 %
146o	2-naftil	87 %
146p	1-naftil	86 %
146q	benzil	56 %
146r	n-propil	57 %

7. Táblázat 2-Aril- illetve 2-alkil-1,3-ditiánok szintézise aldehidekből.

3.2.3. Ditiánok alkilezése

Az általunk előállított ditiánok deprotonálásához *n*-butillítiumot illetve lítium-diizopropilamidot használtunk bázisként vízmentes körülmények között, -78 °C-on, és a keletkezett aniont 2-bróm-benzilbromiddal (147) reagáltattuk. A reakcióelegyek feldolgozása

után a kiindulási ditián szerkezetétől függően a várt 2-aryl-2-(*orto*-brómbenzil)-1,3-ditiánokat (**148a-p**) jó, esetenként kiváló hozamban izoláltuk (8. Táblázat). Két esetben (**146d,l**) csak a kiindulási anyag bomlását észleltük és nem sikerült a kívánt terméket izolálnunk.



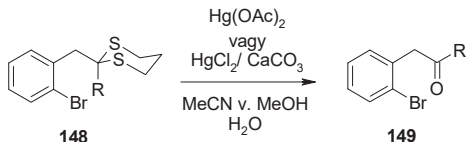
48. ábra 2-benzil-2-aryl ditiánok szintézise

	R	Y
148a	fenil	69%
148b	4-piridil	51%
148c	4-N,N-dimetilamino-Ph-	45%
148d	4-CF ₃ -fenil	bomlás
148e	4-Cl-fenil	72%
148f	4-F-fenil	94%
148g	4-tolil	85%
148h	4-MeO-fenil	75%
148i	3-MeO-fenil	62%
148j	3-tolil	80%
148k	2-MeO-fenil	65%
148l	2-MOM-fenil	bomlás
148m	2-F-fenil	61%
148n	2-tolil	88%
148o	2-naftil	83%
148p	1-naftil	51%

8. Táblázat 2-Aryl-2-(*o*-brómbenzil)-1,3-ditiánok (a-h) szintézise.

3.2.4. A ditián védőcsoport eltávolítása

Az előállított ditiánokból, a ditián védőcsoport eltávolításával juthatunk a gyűrűzárási reakció kiindulási anyagaihoz, az aril-(*orto*-brómbenzil)-ketonokhoz. A védőcsoport eltávolítását több irodalmi reakciókörülményt alkalmazva is megvizsgáltuk, de sikeres átalakítást csak higany-, és ezüstsók alkalmazásával sikerült elérnünk (49. ábra). A kipróbált körülmények közül a higany(II)-acetát illetve a higany(II)-klorid és kalcium-karbonát alkalmazása bizonyult a legjobbnak, így a kívánt ketonokat (**149**), ezek használatával állítottuk elő (9. Táblázat). A ditiánrészlet eltávolításának hozama általában jó volt, bár a hatékonyság itt is számottevően függött az aromás gyűrűn jelenlevő szubsztituens minőségétől, illetve annak helyzetétől.



49. ábra Benzil-aril-ketonok szintézise

	R	Y
149a	fenil	50%
149b	4-piridil	Nem jön le
149c	4-N,N-dimetilamino-Ph-	40%
149e	4-Cl-fenil	72%
149f	4-F-fenil	60%
149g	4-tolil	64%
149h	4-MeO-fenil	82%
149i	3-MeO-fenil	62%
149k	2-MeO-fenil	30%
149m	2-F-fenil	38%
149n	2-tolil	25%
149o	2-naftil	60%
149p	1-naftil	Nem jön le

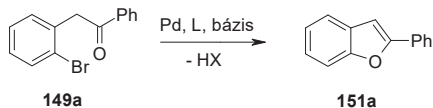
9. Táblázat 2- aril-(*o*-brómbenzil)-ketonok szintézise, ditián védőcsoport eltávolításával

A 9. Táblázat adataiból jól látszik, hogy a 4-piridil (**149b**), illetve az *orto*-helyzetben szubsztituált arilszármazékok esetében a védőcsoport nem (**149p**), vagy csak igen rossz kitermeléssel jön je (**149k-n**). E reakciókban a kiindulási anyag maradéktalan átalakulása után is csak alacsony kitermelési értékeket kaptunk.

Az általunk kipróbált működő hasítási eljárásokon kívül ($\text{HgCl}_2/\text{CaCO}_3$ ^{120,121}, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ¹²², HgO/TFA , $\text{Ag}(\text{NO}_3)_3/\text{NXS}$ ^{123,124}) más módszereket is leírtak az irodalomban, de ezek vegyületeink esetében vagy nem vezettek eredményre ($(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{IPh}/\text{TFA}$ ¹²⁵), vagy a reagens hiánya miatt nem kerültek kipróbálásra (BTI ¹²⁶, DMP ^{127,128}, IBX ¹²⁹).

3.2.5. A palládiumkatalizált gyűrűzárás vizsgálata

A folyamat zárólépése a **149** ketonok palládiumkatalizált gyűrűzárása volt. E reakció vizsgálatokor elsőként az optimális reakciókörülményeket kellett meghatározni. E végett a **149a** brómbenzil-fenil-ketont különböző palládiumforrások, ligandumok, bázisok és oldószerek jelenlétében melegítettük (50. ábra) és a **149a**→**151a** átalakulást gázkromatográfiásan követtük.



50. ábra 2-fenil-benzofurán szintézisének vizsgálata

Palládiumforrás kiválasztása

Vizsgálataink során modellreakcióként 2-fenil-benzofurán (**151a**) (2-brómbenzil)-fenil-ketonból (**149a**) 100 °C-on, argon atmoszféra alatt történő előállítását választottuk. Oldószerként a katalízisben gyakran alkalmazott dimetil-acetamidot (DMA), ligandumként Xantphost választottunk. Bázisként a palládiumkatalizált reakciókban gyakran alkalmazott cézium-karbonátot használtuk. A gázkromatográfiás (GC-FID) vizsgálatokban, belső standardként tridekánt használtunk. Az általunk kipróbált palládiumforrások a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$, és $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ voltak, melyek közül számottevő átalakulást csak a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ és $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ alkalmazásakor tapasztaltunk, közel egyező mértékben (10. Táblázat).

	Pd forrás	ligandum	bázis	oldószer	konverzió
1	Pd ₂ dba ₃	xantphos	Cs ₂ CO ₃	DMF	90%
2	Pd(OAc) ₂	xantphos	Cs ₂ CO ₃	DMF	88%
3	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	xantphos	Cs ₂ CO ₃	DMF	0%
4	PdCl ₂	xantphos	Cs ₂ CO ₃	DMF	0%
5	[(C ₃ H ₅)PdCl] ₂	xantphos	Cs ₂ CO ₃	DMF	0%

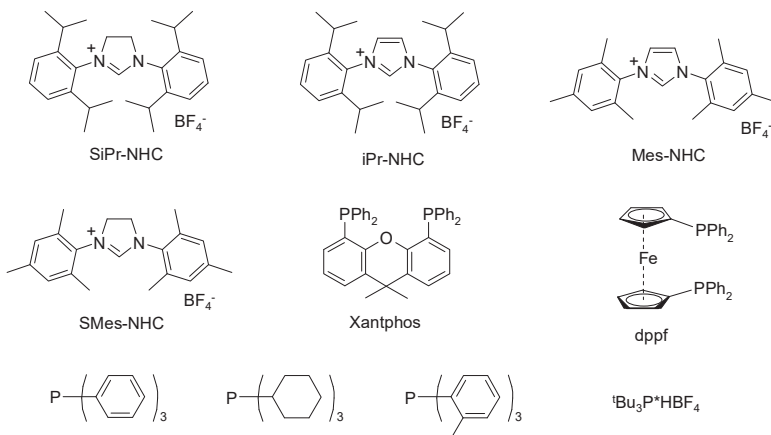
10. Táblázat Pd-források vizsgálata

Vizsgáltuk a reakciósebesség hőmérsékletfüggését is, tapasztalatunk szerint 80°C alatt nem játszódik le reakció, a hőmérséklet emelésével nő a reakció sebessége. Optimálisnak a 100-110°C-os hőmérséklettartományt találtuk, ezért kísérleteinkben ezt használtuk. Ennél magasabb hőmérséklet (>110°C) alkalmazása mind az oldószerek közeli forráspontja, mind a kiindulási anyag bomlása miatt kedvezőtlen.

A ligandumfüggés vizsgálata:

Átmenetifém-katalizált reakciókban általában fontos szerepet töltenek be az alkalmazott ligandumok. A ligandum megfelelő megválasztásával jelentős mértékben befolyásolhatjuk a reakció kimenetelét. Kísérleteinkben mi a palládiumra vonatkoztatva két ekvivalens ligandumot használtunk. Palládiumforrásként Pd(OAc)₂-t, oldószerként DMF-t és o-xilolt, bázisként Cs₂CO₃-t használtunk. Az általunk kipróbált ligandumokat az 51. ábrán mutatom be.

A rendelkezésünkre álló ligandumokkal elvégzett kísérleteink rávilágítottak hogy a Xantphos, illetve az iPr-NHC jelű heterociklusos karbén ligandum egyaránt hatékony (11. Táblázat), azonban hatékonyságukat nagymértékben befolyásolja a reakcióban alkalmazott oldószer. Erre a megfigyelésre az oldószerfüggés vizsgálatánál még részletesebben kitérek. Tapasztaltunk reakciót a részlegesen telített iPr-NHC ligandum (SiPr-NHC) esetében is, azonban a lényegesen alacsonyabb konverzió miatt ezt a ligandumot a továbbiakban nem vizsgáltuk.



51. ábra Az általunk vizsgált ligandumok

	Pd forrás	ligandum	bázis	konverzió DMF-ben	Konverzió o-xilolban
1	Pd_2dba_3	iPrNHC	Cs_2CO_3	24%	95%
2	Pd_2dba_3	SiPrNHC	Cs_2CO_3	5%	45%
3	Pd_2dba_3	MesNHC	Cs_2CO_3	2%	13%
4	Pd_2dba_3	SMesNHC	Cs_2CO_3	0%	0%
5	Pd_2dba_3	xantphos	Cs_2CO_3	90%	5%
6	Pd_2dba_3	P^tBu_3	Cs_2CO_3	8%	0%
7	Pd_2dba_3	dppf	Cs_2CO_3	0%	0%
8	Pd_2dba_3	PPh_3	Cs_2CO_3	0%	0%
9	Pd_2dba_3	$\text{P}(\text{Cy})_3$	Cs_2CO_3	0%	0%
10	Pd_2dba_3	$\text{P}(\text{o-tolil})_3$	Cs_2CO_3	10%	0%

11. Táblázat A ligandumfüggés vizsgálata DMF-ben illetve o-xilolban

Bázisfüggés vizsgálata

A bázisfüggés vizsgálatára is az 50. ábrán feltüntetett átalakítást használtuk. A 100 °C-on, argon atmoszféra alatt vezetett modellreakcióban palládiumforrásként $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -t, oldószerként DMA-t, ligandumként Xantphost használtunk. Az általunk vizsgált bázisok a következők voltak: Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , TEA, DIPA, DIPEA, NaOMe, KO^tBu .

Kísérleteink során azt tapasztaltuk (12. Táblázat), hogy a gyűrűzárási reakció a bázis anyagi minőségére nagyon érzékeny, ugyanis míg cézium-karbonát jelenlétében 4 óra alatt teljes konverziót értünk el, addig a többi kipróbált bázis esetén vagy egyáltalán nem történt reakció (K_2CO_3 , TEA, DIPA, DIPEA), vagy csak a kiindulási anyag bomlását észleltük (NaOMe, KO^tBu).

	Alkalmazott bázis	konverzió
1	Cs_2CO_3	90%
2	K_2CO_3	5%
3	TEA	0%
4	DIPA	0%
5	DIPEA	0%
6	KO^tBu	bomlás.
7	NaOMe	bomlás

12. Táblázat Bázisfüggés vizsgálata

Az oldószerfüggés vizsgálata:

Az irodalmi előzmények^{130,131} alapján elindulva célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy a palládiumkatalizált gyűrűzárási reakcióban az oldószer polaritása hogyan befolyásolja a katalitikus aktivitást. Bázisként cézium-karbonátot, ligandumként Xantphost, valamint 1,3-bisz(2,6-diizopropilfenil)imidazólium-tetrafluoroborátot használtunk.

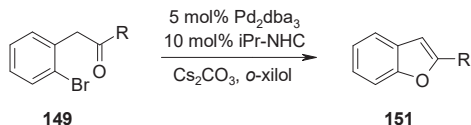
	oldószer	Konverzió Xantphos ligandum esetén	Konverzió iPrNHC ligandum esetén
1	DMA	89%	26%
2	DMF	90%	24%
3	MeCN	25%	1%
4	o-xilol	5%	95%

13. Táblázat Oldószerfüggés vizsgálata

Kísérleteink során azt tapasztaltuk (13. Táblázat) , hogy fontos a ligandum és az oldószer megfelelő összepárosítása, xilolban az 1,3-bisz(2,6-diizopropilfenil)imidazólium-tetrafluoroboráttal jó kitermeléssel előállítható a kívánt benzofuránszármazék, míg a DMA-ban ill. DMF-ben hatékony xantphos ezen oldószerben nem szolgáltatta a várt benzofuránt. Acetonitril használatakor a reakció során egy nem azonosított melléktermék keletkezését figyeltük meg.

3.2.6. Benzofuránok szintézise

A reakciókörülmények vizsgálata során a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, bisz(2,6-diizopropilfenil)-imidazólium-tetrafluoroborát, cézium-karbonát, o-xilol rendszert találtuk optimálisnak, így a továbbiakban ezt használtuk (52. ábra). A kiválasztott körülmények között a xilolos főzés során a kiindulási ketonok teljes konverzióját tapasztaltuk és a reakcióelegyek feldolgozása után a várt benzofurán-származékokat (**151**) változó hozamban izoláltuk (14. Táblázat).



52. ábra 2-aril-benzofuránok szintézise

	R	Y
151a	fenil	94%
151c	4-N,N-dimetilamino-Ph-	20%
151e	4-Cl-fenil	72%
151f	4-F-fenil	76%
151g	4-tolil	38%
151h	4-MeO-fenil	82%
151i	3-MeO-fenil	36%
151o	2-naftil	40%

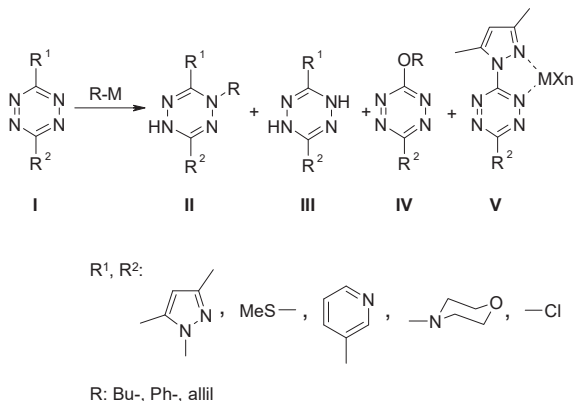
14. Táblázat 2-Aril-benzofurán-származékok(**151**) szintézise aril-(orto-brómbenzil)-ketonok (**149**) palládiumkatalizált gyűrűzárásában.

4. Összefoglalás

Doktori munkám során fémorganikus vegyületek felhasználási lehetőségeit vizsgáltam reagensként tetrazinok átalakításaiban, valamint katalizátorként benzofuránok szintézisében.

Tetrazinszármazékok reakciói fémorganikus reagensekkel

Doktori munkám első felében, különböző 3,6-diszubsztituált tetrazinszármazékok fémorganikus vegyületekkel kiváltott reakcióit vizsgáltam.

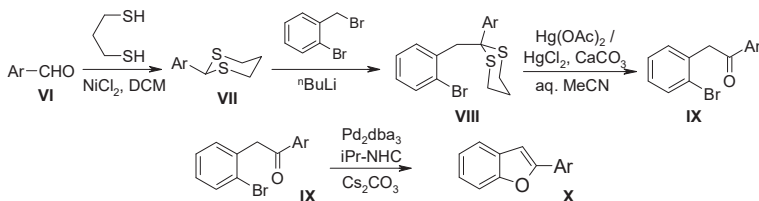


A kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy a tetrazinszármazékokon (I) fémorganikus reagensekkel kiváltott átalakításokban, a fő reakcióirány az ún. azofil-addíció, melynek során a belépő szerves csoport a tetrazingyűrű nitrogén atomjához kapcsolódik, és 1,4-dihydro-tetrazinszármazékok (II) keletkeznek. Az alkalmazott fémorganikus reagensek minőségétől függően az azofil addíción kívül a tetrazingyűrű redukciójának (III), butoxid részlettel kiváltott nukleofil szubsztitúciónak (IV), illetve komplexképződésnek (V) a lejátékozását is megfigyeltük.

Vizsgálatokat folytattunk annak tisztázására, hogy a nukleofil szubsztitúciós reakció során beépülő butoxicsoprot honnan származik. Megállapítottuk, hogy a reakciókörülményektől függően ennek beépüléséért vagy az oldószerként használt tetrahydrofuran redukív gyűrűfelnyílásából keletkező fém-butoxid által kiváltott szubsztitúció felelős, vagy a keletkező II azofil termék szenved oxidatív átrendeződést a levegőben lévő oxigén hatására.

Benzofurán-származékok szintézise

Doktori munkám második felében, benzofurán-származékok előállítását vizsgáltam aril-brómbenzil-keetonokból. Az általunk kidolgozott eljárás kiindulási anyagai az egyszerűen hozzáférhető aromás aldehidek voltak.



- A szintézis első lépésében kiváló hozammal sikerült előállítani aromás aldehidekből a megfelelő 2-es helyzetben szubsztituált ditiánokat (VII).
- A szintézis második lépéseként szolgáló benzilezési reakcióban jó hozammal állítottunk elő ditián-védett keetonokat (VIII) az aril-ditiánok deprotonálásával és *o*-brómbenzil-bromiddal végzett alkilezésével.
- A ditián védett keetonok (VIII) védőcsoportjának eltávolítását változó hozammal sikerült megvalósítanunk és megállapítottuk, hogy a gyűrűzárási lépés kiindulási anyagául szolgáló 2-aril-2-(2-brómbenzil)-keetonok (IX) előállítása bizonyos esetekben nehézségekbe ütközik.
- Elvégeztük a 2-aril-2-(2-brómbenzil)-keetonokból (IX) 2-aril-benzofuránokhoz (X) vezető palládiumkatalizált gyűrűzárás reakciókörülményeinek optimalizálását.
- Az optimalizált gyűrűzárási körülmények között sikeresen megvalósítottuk nyolc benzofurán-származék szintézisét. A reakció hatékonysága jelentősen függött az arilcsoport milyenségétől.

5. Summary

In my PhD thesis syntheses of heterocycles, and their transformations were investigated. The results are summarized in the followings:

In the first part of my Ph.D. work we investigated the reactions of tetrazine derivatives (substituted at positions 3 and 6) that were initiated by organometallic reagents. In these experiments the main reaction pathway was the so-called azaphilic addition, where the reacting group attacks the nitrogen atom of the tetrazine ring and 1,4-dihydrotetrazine derivatives are obtained as product. Besides the azaphilic addition pathway, depending on the tetrazine derivatives and the respective reagents; reduction, formation of coordination compounds, or substitution reactions were also observed. Further studies were carried out to explain the origin of the substitution products. We concluded that depending on the circumstances, a metal butoxide might be formed by THF ring opening (that was used as solvent), or the azaphilic product might undergo an oxidative rearrangement in air.

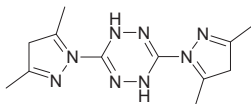
In the second part of my Ph.D. work I carried out the synthesis of benzofuran derivatives from commercial starting materials. During this work easily accessible aldehyde derivatives were converted to their dithiane analogue, which was deprotonated in the 2-position and the resulting anion was alkylated by 2-bromobenzyl bromide. Removal of the dithiane protecting group gave the aryl 2-bromobenzyl ketones, which were starting material for the concluding ring closure reaction. Investigating the conditions of the catalytic reaction we concluded that the effect of matching ligands and corresponding solvents is a very important factor. Following the optimization of the catalytic ring closure reaction we prepared a series of benzofurane derivatives in moderate to good yield.

6. Kísérleti rész

Általános: Minden kiindulási anyag, amennyiben nincs külön jelezve kereskedelembe kapható (Aldrich, Fisher, Merck) és további tisztítás nélkül került felhasználásra. Az inert körülmények között alkalmazott oldószereket felhasználás előtt vízmentesítettük, majd argonnal öblítettük át. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat a Macherey-Nagel + Co. által gyártott Polygram SIL G/ UV 254 0.25 mm szilikagél VRK lapokon végeztük. Az anyagok megjelenítését 254 és 360 nm-en UV lámpa alatt végeztük. Az oszlopkromatográfiás elválasztást a Merck által gyártott (0.040 – 0.063 mm) szemcseméretű Flash szilikagélen végeztük. Az olvadáspontokat fűthető tárgyasztalú Büchi mikroszkópikus olvadáspontmérő készüléken, illetve Büchi-B540 kapillárisos olvadáspontmérő készüléken végeztük. Az eredményeket három párhuzamos mérés átlagaként adtuk meg. Az ^1H és ^{13}C NMR spektrumokat Bruker DRX-250, Bruker DRX-500, valamint Varian 400 spektrométeren vettük fel oldószerként CDCl_3 -ot vagy d_6 -DMSO-t használva. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben adtuk meg belső standardként az oldószer jeleit felhasználva: kloroform (^1H δ 7.26 ppm, ^{13}C δ 77.00 ppm); DMSO (^1H δ 2.50 ppm, ^{13}C δ 39.43 ppm). A kapcsolási állandókat (J) Hertz-ben (Hz) adtuk meg. A felhasadások jelölésére a következőket alkalmaztuk: s (szingulet), d (dublett), t (triplett), m (multiplett), br s (széles szingulet), dd (dublett dublett). Gázkromatográfiás vizsgálatokat Chrompack CP9001 gázkromatográfon (10 m x 0.25 mm oszlop 0.12 μm CP-SIL 5CB réteggel, H_2 vivőgáz) készüléken végeztük. GC/MS vizsgálatokhoz Hewlett-Packard 5790A gázkromatográfot (30 m x 0.25 mm oszlop 0.25 μm RH-5 MS+ bevonattal, He vivőgáz) és VG 12-250 tömegspektrométert (Ionforrás: EI+, 70eV, 250°C; interface: 250°C) alkalmaztunk. Az infravörös spektrumokat Bruker IFS-55 FTIR spektrométeren vettük fel KBr pasztillában.

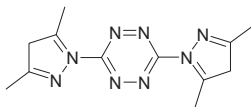
6.1. Reprodukciós kísérletek

Az itt bemutatott vegyületek előállítását az irodalomban leírtak szerint végeztük és a termékeket az ^1H és ^{13}C NMR spektrumok alapján azonosítottuk.



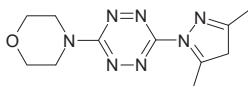
3,6-bis(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazin(13)¹² Guanidin-hidrokloridot (191 g, 2.0 mol) feloldottunk 990 ml dioxánban, majd hidrazin-hidrátot (350 ml) adtunk hozzá és 2 órán keresztül forraltuk. A reakcióelegyet 25°C-ra lehűtöttük, a kiváló fehér triamino-guanidin

kristályokat szűrtük, dioxánnal mostuk, szárítottuk. A triamino-guanidint (121 g) feloldottuk 830 ml vízben és 175 ml 2,4-pentándiont adtunk hozzá. A nehezen keverhető reakcióelegyet 70°C-on mechanikusan kevertettük 3 órán keresztül. A kiváló sárga kristályokat szűrtük, és etanolból átkristályosítottuk (71 g).



3,6-bisz(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,2,4,5-tetrazin (14)¹²

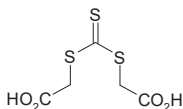
3,6-bisz-(3,5-dimetilpirazol-1-il)1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazint (80 g, 0,29 mol) feloldottunk 500 ml DCM-ban és KNO₃-ból cc.HCl-val fejlesztett nitrózusgázokkal oxidáltuk. A keletkező piros színű terméket bepárlás után toluolból átkristályosítottuk, szűrtük, szárítottuk (66 g, 83%).



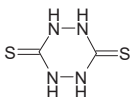
3-(3,5-dimetilpirazol-1-il)- 6-(N-morfolino)-1,2,4,5-tetrazin (128): 2.16 g (7.8 mmol) 3,6-bisz (3,5-dimetilpirazolil-1-il)-1,2,4,5-tetrazint (14) feloldottunk 40 mL toluolban és hozzáadtunk 1.60 g (8.0 mmol) morfolint. A reakciót vékonyréteg kromatográfiásan követtük. A reakcióelegyet bepároltuk, a bepárlási maradékot n-hexánból átkristályosítottuk. A termék piros kristályos anyag (1,6 g, 77%).



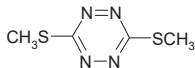
Tiokarbohidrazid¹³²: 6.03 cm³ (0.1 mol) szén-diszulfidot (14) feloldottunk 15 cm³ vízben és hozzáadtunk 24.3 cm³ (0.5 mol) hidrazin-hidrátot. A reakcióelegyet 30 percen keresztül forraltuk, majd jeges-vizes hűtést alkalmazva lehűtöttük. A kiváló kristályokat szűrtük, etanollal, majd dietil-éterrel mostuk, levegőn szárítottuk. A termék fehér kristályos anyag (6,555 g, 62%).



Tiokarbonil-bisz-tioglikolsav¹³³: 77.376 g (0.32 mol) kristályvizes nátrium-szulfidot ($\text{NaS} \times 9\text{H}_2\text{O}$) feloldottunk 50 cm^3 vízben és hozzáadtunk 19.3 cm^3 (0.32 mol) szén-diszulfidot. A reakcióelegyet 1 napon keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. 60,48g (0.64 mol) klórecetsavat feloldottunk 100 cm^3 vízben, és NaHCO_3 -al semlegesítettük, majd a xantogenát oldathoz csepegtettük. További 1 nap kevertetés után a reakcióelegy kémhatását $\text{pH}=2\text{-}3$ -ra állítottuk, majd a hűtés után a kiváló kristályokat kiszűrtük.



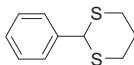
Ditio-p-urazin¹³⁴: 6.5 g (61.2 mmol) tiokarbohidrazid 91 cm^3 vízzel készített forró oldatához lassan hozzácsepegtettük 13.86 g (61.25 mmol) tiokarbonil-bisz-tioglikolsav 122 cm^3 1 mólos nátrium-hidroxiddal készített oldatát. A reakcióelegyet 3 napon keresztül kevertettük. A kiváló kristályokat szűrtük, levegőn szárítottuk. A termék sárga kristályos anyag (3,691 g, 25%).



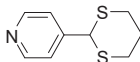
3,6-Bisz(metilthio)-1,2,4,5-tetrazin (16)¹³⁴ Inert atmoszféra alatt 3.41 g (23 mmol) ditio-p-urazin és 46 cm^3 1 mólos NaOH -oldat elegyéhez hozzácsepegtettünk. 46 mmol metil-jodid etanolos oldatát. A reakcióelegyet szobahőfokon kevertettük, a kiváló sárga kristályokat szűrtük, kevés etanollal mostuk. A terméket etanolból átkristályosítottuk. Az így kapott 3,6-bisz-(metilthio)-1,2,4,5-tetrazint a dipirazolil-tetrazin előállításánál ismertetett módon nitrózusgázokkal oxidáltuk.

Általános eljárás aldehidek 1,3-propánditióllal történő védésére

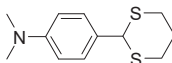
10 mmol aldehidet feloldunk 25 ml diklórmétánban, majd hozzáadunk 5 ml metanolt. Az oldathoz hozzácsepegtetünk $1,11 \text{ cm}^3$ (11 mmol) 1,3-propán-ditiólt, majd hozzáadunk 130 mg (1 mmol) vízmentes nikkel-(II)-kloridot. A NiCl_2 beadására a szín barnás-bordóra változik. A reakcióelegyet szobahőfokon egy éjszakán át kevertetjük, a reakció lefutását VRK-n ellenőrizzük. Eluens: n-hexán : Etil-acetát = 10 : 1 A reakcióelegyet vákumban bepároljuk, a bepárlási maradékot szilikagél tölteten oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.



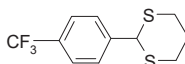
2-Fenil-1,3-ditián (146a); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.49-7.44 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H), 5.17 (s, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 20H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 139.1, 128.7, 128.4, 127.7, 51.4, 32.1, 25.1.



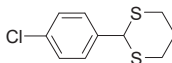
2-(4-Piridil)-1,3-ditián (146b); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 8.75 (brs, 2H), 7.70 (brs, 2H), 5.15 (s, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 149.5, 147.7, 121.8, 54.5, 31.8, 24.8.



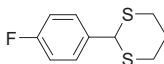
2-(4-Dimetilaminofenil)-1,3-ditián (146c); ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 7.21 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 6.66 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 5.24 (s, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): 150.2, 128.2, 126.7, 112.1, 49.6, 40.1, 31.2, 24.8.



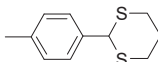
2-(4-Trifluormetilfenil)-1,3-ditián (146d); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.99-1.81 (m, 1H).



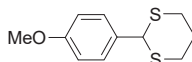
2-(4-Klórfenil)-1,3-ditián (146e); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.43-7.37 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 137.5, 133.8, 129.0, 128.7, 50.3, 31.7, 24.7.



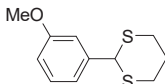
2-(4-Fluorfenil)-1,3-ditián (146f); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.49-7.41 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 162.5 (d, 1C, $J=247.3\text{Hz}$), 134.9 (d, 1C, $J=3.2\text{Hz}$), 129.5, (d, 2C, $J=8.3\text{Hz}$), 115.6 (d, 2C, $J=21.6\text{Hz}$), 50.4, 32.0, 24.9.



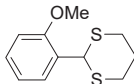
2-(p-Tolil)-1,3-ditián (146g) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.39-7.31 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): 138.2, 136.1, 129.3, 127.5, 51.1, 32.1, 25.0, 21.1.



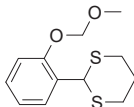
2-Anizil-1,3-ditián (146h); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.42-7.36 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 159.5, 131.2, 128.8, 114.0, 55.2, 50.6, 32.1, 25.0.



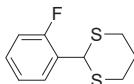
2-(3-Metoxifenil)-1,3-ditián (146i); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.27-7.20 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 159.5, 140.4, 129.4, 119.8, 113.9, 112.9, 55.0, 51.2, 31.8, 24.8.



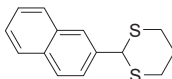
2-(2-Metoxifenil)-1,3-ditián (146k); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.60-7.56 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 155.3, 129.3, 129.0, 127.1, 120.9, 110.6, 55.6, 43.5, 32.3, 25.2.



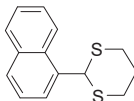
2-(2-Metoximetoxifenil)-1,3-ditián (146l); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.59 (dt, 1H, $J=7.5$, 1.6Hz), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.10-6.96 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 152.8, 129.0, 128.8, 127.9, 121.9, 114.2, 94.3, 55.9, 43.4, 32.0, 24.9.



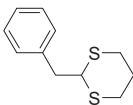
2-(2-Fluorfenil)-1,3-ditián (146m); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.64-7.58 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 158.7 (d, 1C, $J=248.2\text{Hz}$), 129.8 (d, 1C, $J=8.2\text{Hz}$), 129.4 (d, 1C, $J=3.1\text{Hz}$), 126.1, (d, 1C, $J=14.2\text{Hz}$), 124.5 (d, 1C, $J=3.6\text{Hz}$), 115.3 (d, 1C, $J=22.6\text{Hz}$) 42.9 (d, 1C, $J=4.1\text{Hz}$), 32.0, 24.9.



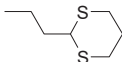
2-(β-Naftil)-1,3-ditián (146o); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.95 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 7.85-7.77 (m, 3H), 7.57 (dd, 1H, $J=8.55$, 1.8 Hz), 7.49-7.42 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 136.4, 133.2, 133.2, 128.4, 128.1, 127.7, 126.8, 126.2, 126.2, 125.6, 51.5, 32.0, 25.1.



2-(α-Naftil)-1,3-ditián (146p); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 8.30 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.86-7.77 (m, 3H), 7.58-7.42 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 3.22-3.11 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.34-2.14 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 134.9, 133.8, 130.1, 128.9, 128.9, 126.2, 126.1, 125.8, 125.5, 123.2, 48.3, 32.7, 25.4.



2-Benzil-[1,3]ditián (146q): ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.33-7.21 (m, 5H), 4.22 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.00 (d, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 2.81-2.75 (m, 4H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H), ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 137.0, 129.0, 128.1, 126.7, 48.3, 41.5, 30.2, 25.5.



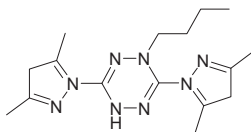
2-Propil-1,3-ditián (146r): ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 4.00 (t, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.88-2.70 (m, 4H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 2H), 0.87 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$) ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 46.8, 37.0, 29.9, 25.6, 19.4, 13.3.

6.2. Új vegyületek szintézise

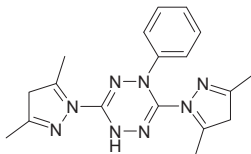
Általános eljárás tetrazinszármazékok fémorganikus vegyületekkel elvégzett reakcióira (I)

Minden reakciót argon atmoszféra alatt, szárított üvegeszközökben végeztük. Oldószerként tetrahydrofuránt (THF) használtunk, amelyet minden esetben kálium/benzofenonról frissen desztilláltunk.

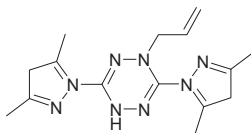
A transzmetallálás során, 1,1 mmol fémsóhoz inert atmoszféra alatt 3 ml vízmentes tetrahydrofuránt adunk, majd -40°C -ra hűtjük. Kevertetés közben, lassan becsepegtetünk 1,1 mmol lítiumorganikus reagens n-hexános oldatát, majd a reakcióelegyet 1 órán keresztül -40°C -on kevertetjük. A képződött átmenetifémorganikus vegyület oldatát, kannula segítségével lassan beadagoljuk a megfelelő tetrazinszármazék (1 mmol), 3 ml absz. THF-ben -78°C -on készített oldatához. A reakció lefutását vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követjük. (eluens általában: n-hexán : etil-acetát 1:1 arányú elegye). Néhány reakció lejártszódásához, annak szobahőmérsékletre való felengedése szükséges, másokat végig -78°C -on tartunk. A reakcióelegyet NH_4Cl telített oldatával megbontjuk, majd diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítjuk, szűrjük, majd vákuumbepároljuk. A desztillációs maradékot, n-hexán : etil-acetát eluent használva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.



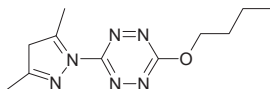
1-Butil-3,6-bisz(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (130a) sárga olaj, ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 7.92 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.03 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.48 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.25 (sex, 2H, $J = 6.9$ Hz), 0.77 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 151.2, 150.4, 146.1, 145.9, 143.3, 142.8, 110.4, 107.4, 50.8, 30.3, 20.00, 14.5, 14.1, 14.0, 13.9, 11.7; MS (EI, 70 eV) m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_8$ (rel int., ion): 328 (100, M^+), 271 (10), 189 (22), 164 (52), 151 (22), 122 (72), 97 (19), 81 (10); 54 (12); IR (KBr) max : 3357, 2958, 2929, 2870, 2154, 1666, 1639, 1569, 1300, 1216, 1135, 1067, 1029, 970, 937, 900, 789 cm^{-1} . HRMS (EI): $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_8$: számolt m/z : 328.2124, mért m/z : 328.2137.



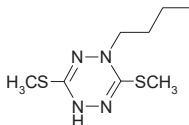
1-Fenil-3,6-bisz(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (130b) sárga por, op: 45-46 °C (bomlás); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) 8.41 (br s, 1H), 7.18 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 6.97 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.92 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 6.05 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz) 151.5, 150.9, 149.8, 142.8, 142.5, 141.4, 140.1, 128.6, 122.9, 117.0, 110.7, 107.7, 14.2, 13.6, 13.5, 11.1; MS (EI, 70 eV) m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_8$ (rel int., ion): 348 (65, M^+), 272 (9, M-Ph), 198 (63), 122 (100), 77 (41); IR (KBr): 3350, 2926, 1663, 1639, 1599, 1582, 1570, 1496, 1457, 1414, 1399, 1366, 1077, 995, 969, 754, 693 cm^{-1} . HRMS (EI): $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_8$: számolt m/z : 348.1811, mért m/z : 348.1819.



1-Allil-3,6-bisz(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (130c) sárga por, op: 84-85 °C (bomlás); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) 8.05 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.84 (ddt, 1H, $J = 16.9, 10.5, 6.4$ Hz), 5.14 (dqa, 1H, $J = 16.9, 1.6$ Hz), 5.08 (dqa, 1H, $J = 10.5, 1.6$ Hz), 3.84 (dt, 2H, $J = 6.4, 1.6$ Hz), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 150.9, 150.2, 145.9, 145.0, 143.2, 142.7, 134.0, 117.3, 110.1, 107.1, 54.0, 14.1, 13.7, 13.6, 11.5; MS (EI, 70 eV) m/z for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_8$ (rel int., ion) 312 (88, M^+), 271 (56, M-allil), 215 (29), 164 (25), 122 (85), 97 (100); IR (KBr): 3209, 3138, 3075, 2961, 2927, 1690, 1571, 1490, 1415, 1362, 1261, 1172, 1078, 1025, 973, 798 cm^{-1} . HRMS (EI): $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_8$: számolt m/z : 312.1811, mért m/z : 312.1809.

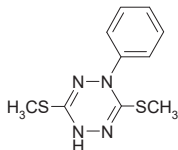


3-Butoxi-6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1,2,4,5-tetrazin (132) vörös por, op: 28-29 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) 6.08 (s, 1H), 4.60 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.57 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.86 (qi, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.49 (sex, 2H, $J = 6.9$ Hz), 0.94 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 166.7, 159.7, 153.8, 143.3, 11.4, 70.6, 31.0, 19.4, 14.5, 14.2, 14.1; MS (EI, 70 eV) m/z $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$ (rel int., ion): 248 (24, M^+), 194 (5), 163 (6), 122 (100), 96 (7), 57 (18); IR (KBr): 2961, 2873, 1577, 1484, 1431, 1370, 1351, 1084, 953, cm^{-1} . HRMS (EI) $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$: számolt m/z : 248.1386, mért m/z : 248.1381.

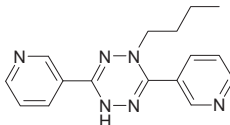


1-Butil-3,6-bisz(metiltio)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (135a) rózsaszín por, op: 39-40 °C (bomlás); ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) 6.50 (s, 1H), 3.32 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.71 (qi, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.38 (sex, 2H, $J = 7.2$ Hz), 0.93 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5MHz) 154.3, 150.4, 51.3, 30.0, 29.9, 19.9, 14.4, 13.4; MS (EI, 70 eV) m/z

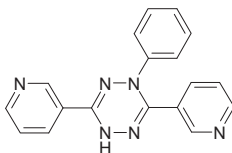
C₈H₁₆N₄S₂ (rel int., ion): 232 (100, M⁺), 189 (50), 176 (17), 161 (7), 87 (6), 74 (48), 57 (7), 41 (15); IR (KBr): 3265, 2961, 2929, 2861, 1603, 1588, 1467, 1440, 1416, 1374, 1268, 1190, 1149, 1129, 776, 608 cm⁻¹. HRMS (EI) C₈H₁₆N₄S₂: számolt *m/z*: 232.0816, mért *m/z*: 232.0814.



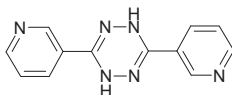
1-Fenil-3,6-bisz(metiltilio)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (135b) halvány narancsárga por, op: 117-118 °C (bomlás); ¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) 7.36 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.27 (dd, 2H, *J* = 8.1 Hz, 7.2 Hz), 7.13 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.10 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5MHz) 152.3, 152.0, 142.1, 128.2, 126.0, 123.5, 14.7, 14.2; MS (EI, 70 eV) *m/z* C₁₀H₁₂N₄S₂ (rel int., ion): 252 (100, M⁺), 150 (12), 135 (11), 91 (7), 74 (50), 65 (6), 51 (14); IR (KBr): 3282, 3258, 3054, 2926, 1613, 1590, 1490, 1416, 1283, 1170, 1151, 1070, 951, 764, 696 cm⁻¹. HRMS (EI) C₁₀H₁₂N₄S₂: számolt *m/z*: 252.0503, mért *m/z*: 252.0502.



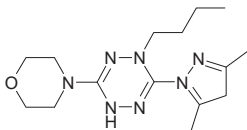
1-Butil-3,6-bisz(3-piridil)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (136a) sárga olaj, ¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) 9.33 (dd, 1H, *J* = 2.2, 0.8 Hz), 8.78 (dd, 1H, *J* = 4.9, 1.7 Hz), 8.57 (br s, 1H), 8.50 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 8.42 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 2.2, 1.8 Hz), 7.49 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 4.9, 0.9 Hz), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 2.78 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.62 (qi, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.35 (sex, 2H, *J* = 7.6 Hz), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 151.6, 151.1, 150.1, 149.9, 148.2, 148.0, 136.89, 133.9, 127.9, 126.4, 123.7, 123.6, 52.6, 31.0, 20.0, 14.12; MS (EI, 70 eV) *m/z* C₁₆H₁₈N₆ (rel int, ion): 294 (5, M⁺), 224 (22), 161 (39), 145 (50), 132 (42), 118 (90), 104 (37), 78 (47), 51 (44), 43 (100).



1-Fenil-3,6-bis(3-piridil)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (136b) sárga por, op: 180-181°C (bomlás); ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) 9.03 (d, 1H, $J = 1.3\text{ Hz}$), 8.65 (dd, 1H, $J = 4.3, 0.9\text{ Hz}$), 8.55 (d, 1H, $J = 1.6\text{ Hz}$), 8.46 (dd, 1H, $J = 4.9, 1.4\text{ Hz}$), 8.07 (dt, 2H, $J = 7.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.39 (dt, 1H, $J = 8.2, 2.1\text{ Hz}$), 7.31 (dd, 1H, $J = 8.0, 4.9\text{ Hz}$), 7.17–7.04 (m, 5H, $J = 16.5\text{ Hz}$), 6.93 (tt, 1H, $J = 7.1, 1.2\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5MHz) 151.7, 150.1, 150.0, 150.0, 147.5, 146.0, 141.1, 136.2, 134.0, 128.6, 128.3, 125.6, 123.6, 123.5, 122.8, 119.3; MS (EI, 70 eV) m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6$ (rel int., ion): 314 (55, M^+), 283 (12), 208 (14), 181 (30), 105 (100), 77 (70), 51 (65); IR (KBr): 3426, 3223, 3062, 3033., 2920.8, 1625, 1596, 1491, 1466, 1413, 1348, 1338, 1096, 1021, 988, 812, 764, 713, 697 cm^{-1} . HRMS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6$: számolt m/z : 314.1280, mért m/z : 314.1270.

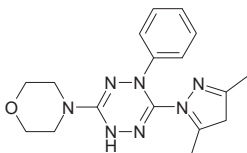


3,6-Bis(3-piridil)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (137)³⁵ ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) 9.35 (s, 2H), 8.99 (d, 2H, $J = 1.8\text{ Hz}$), 8.67 (dd, 2H, $J = 4.9, 1.6\text{ Hz}$), 8.18 (dt, 2H, $J = 8.5, 1.8\text{ Hz}$), 7.50 (dd, 2H, $J = 7.4, 4.7\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5MHz) 114.0, 110.1, 109.2, 96.4, 89.0, 86.6; MS (EI, 70 eV) m/z $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_6$ (rel int., ion): 238 (100, M^+), 105 (62), 78 (34), 51 (23); HRMS (EI) $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_6$: számolt m/z : 238.0967, mért m/z : 238.0965.

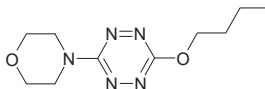


4-Butil-3-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(N-morfolino)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (138a) sárga olaj, ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) 7.60 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.72 (t, 4H, $J = 4.7\text{ Hz}$), 3.37 (t, 2H, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.04 (t, 4H, $J = 4.7\text{ Hz}$), 2.46 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.68 (qi, 2H, $J = 14.7\text{ Hz}$), 1.43 (sex, 2H, $J = 18.5\text{ Hz}$), 0.94 (t, 3H, $J = 7.3\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): 154.2, 150.4,

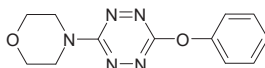
149.8, 141.9, 109.7, 66.4, 49.7, 48.4, 30.7, 19.6, 13.7; MS (EI, 70 eV) m/z $C_{15}H_{25}N_7O$ (rel int., ion): 319 (45, M^+), 262 (65), 122 (83), 57 (50), 42 (100).



4-Fenil-3-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(N-morfolino)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (138b) sárga por, op: 170-171 °C (bomlás); 1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) 7.56 (s, 1H), 7.13 (dd, 2H, $J = 8.1, 7.2$ Hz), 6.91 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.77 (s, 1H), 3.66 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.30 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 2.20 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125MHz) 156.1, 150.2, 142.4, 140.3, 139.4, 127.5, 121.4, 115.9, 106.7, 65.1, 45.3, 12.7, 10.0; MS (EI, 70 eV) m/z $C_{17}H_{21}N_7O$ (rel int., ion): 339 (7, M^+), 154 (95), 121 (38), 105 (35), 94 (86), 77 (24), 43 (100), 39 (53); IR (KBr): 3307, 2960, 2852, 1595, 1568, 1389, 1369, 1121, 761, 732, 698, 688 cm^{-1} . HRMS (EI) $C_{17}H_{21}N_7O$: számolt m/z : 339.1808, mért m/z : 339.1802.



3-Butoxi-6-(N-morfolino)-1,2,4,5-tetrazin (139a) vörös por, op: 53-54 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 250MHz) 4.47 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.88-3.79 (m, 8H, $J = 11.1$ Hz), 1.85 (qi, 2H, $J = 14.2$ Hz), 1.50 (sex, 2H, $J = 18.7$ Hz), 0.96 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5MHz) 164.3, 161.3, 68.8, 66.3, 44.2, 30.7, 19.0, 13.7; MS (EI, 70 eV) m/z $C_{10}H_{17}N_5O_2$ (rel int., ion): 239 (93, M^+), 149 (71), 111 (67), 85 (100), 81 (49), 67 (67), 53 (88), 44 (66), 30 (57); IR (KBr): 2967, 2959, 2936, 2917, 2906, 2865, 1769, 1717, 1530, 1479, 1460, 1330, 1302, 1249, 1120, 1018, 967, 957, 936, 852, 569, 553 cm^{-1} . HRMS (EI) $C_{10}H_{17}N_5O_2$: számolt m/z : 239.1382, mért m/z : 239.1371.

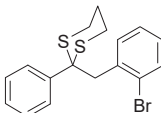


3-Fenoxi-6-(N-morfolino)-1,2,4,5-tetrazin (139b) vörös por, op: 95-97 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 250MHz) 7.91 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.50-7.35 (m, 3H), 3.87 (t, 4H, $J = 5.6$ Hz), 3.76 (t, 4H, $J =$

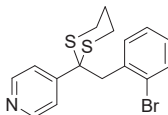
4.9 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): 149.9, 147.0, 138.2, 128.0, 122.3, 120.4, 65.1, 44.0; MS (EI, 70 eV) m/z $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ (rel int., ion): 259 (5, M^+), 153 (52), 119 (100), 112 (3), 41 (38).

Általános eljárás 2-aril-2-(2-brómbenzil)-1,3-ditiánok előállítására

10 mmol 2-aril-1,3-ditiánt (védett aldehid) feloldjuk 40 cm^3 vízmentes tetrahidrofuranban, az oldatot inert atmoszféra alá helyezzük, $-45 - -50^\circ\text{C}$ -ra hűtjük, majd kevertetés mellett lassan becspegetjük a $6,9\text{ cm}^3$ (11 mmol, $c=1,6\text{ mol/dm}^3$) butillítium n-hexános oldatát. 90 perc kevertetés után a reakcióelegyhez hozzácspegetjük 2,749g (11mmol) 2-brómbenzil-bromid 20 cm^3 vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát, s reakcióelegyet a reakció lefutását VRK-n követjük. Eluens: n-hexán : Etil-acetát = 10 : 1 A reakció lejártszódása után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre engedjük melegedni, majd kevertetés közben 40 cm^3 desztillált vizet adunk hozzá. A tetrahidrofuránt ledesztilláljuk, a visszamaradó vizes fázist extraháljuk $3\times 30\text{ cm}^3$ diklórmetánnal. Az egyesített szerves fázisokat MgSO_4 -on szárítjuk, szűrjük, mossuk 10 ml diklórmetánnal. A szűrletet vákumban bepároljuk, a bepárlási maradékot flashkromatográfiával tisztítjuk.

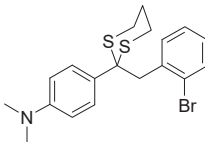


2-(2-Brómbenzil)-2-fenil-1,3-ditián (148a); fehér por, op: $128-130^\circ\text{C}$; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.73-7.68 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.62-2.52 (m, 4H), 1.89-1.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 140.2, 134.5, 133.0, 132.5, 129.6, 128.5, 128.4, 127.1, 126.6, 126.2, 60.4, 49.5, 27.6, 24.7; HRMS (EI) $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrS}_2$: számolt m/z : 363.9955, mért m/z : 363.9949.

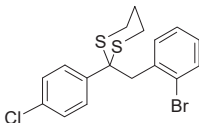


2-(2-Brómbenzil)-2-(4-piridil)-1,3-ditián (148b) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.41 (d, 2H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.22 (dd, 2H, $J=7.5, 1.4\text{ Hz}$), 7.11 (t, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.95 (td, 2H, $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$), 3.67 (s, 2H), 2.43 (t, 4H, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.73 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3):

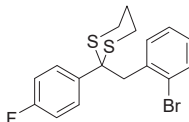
132.6, 132.8, 132.7, 130.5, 130.5, 128.4, 128.3, 127.2, 127.2, 124.2, 36.2, 30.3, 28.8; HRMS (EI) $C_{16}H_{16}BrNS_2$: számolt m/z : 364.9908, mért m/z : 364.9899.



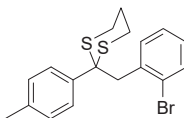
2-(2-Brómbenzil)-2-(4-dimetilaminofenil)-1,3-ditián (148c); fehér por, op: 128-130°C; 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 7.60-7.53(m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 3H), 3. 6.56-6.52 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.72-2.51 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): 150.1, 132.1, 130.4, 130.0, 129.5, 128.1, 126.6, 124.0, 123.4, 112.0, 59.7, 49.4, 40.3, 27.5, 24.8; HRMS (EI) $C_{19}H_{22}BrNS_2$: számolt m/z : 407.0377, mért m/z : 407.0371.



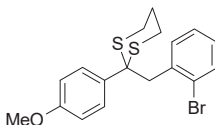
2-(2-Brómbenzil)-2-(4-klórfenil)-1,3-ditián (148e); fehér por, op: 113-114°C; 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 7.74-7.68 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.67-2.63 (m, 4H), 1.98-1.88 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): 138.9, 134.1, 133.2, 133.0, 132.7, 131.3, 128.6, 128.4, 126.6, 126.3, 59.7, 49.4, 27.6, 24.7; HRMS (EI) $C_{17}H_{16}BrClS_2$: számolt m/z : 397.9565, mért m/z : 397.9556.



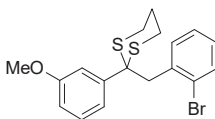
2-(2-Brómbenzil)-2-(4-fluorfenil)-1,3-ditián (148f); fehér por, op: 103-104°C; 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 7.76-7.68 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H, $J=7.7, 1.4$ Hz), 7.13-6.91 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 2.68-2.59 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): 161.79 (d, 1C, $J=247.3$ Hz), 135.64 (d, 1C, $J=3.3$ Hz), 134.05, 132.89, 132.49, 131.54 (d, 2C, $J=7.8$ Hz), 128.5, 126.5, 126.1, 114.9 (d, 2C, $J=21.2$ Hz), 59.5, 49.4, 27.4, 24.6; HRMS (EI) $C_{17}H_{16}BrFS_2$: számolt m/z : 381.9861, mért m/z : 381.9857.



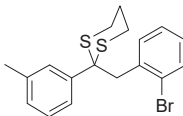
2-(2-Brómbenzil)-2-(*p*-tolil)-1,3-ditián (148g); fehér por, op: 70-71°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.59-7.54 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.10 (d 1H, $J=2.0$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J=7.4$, 2.0 Hz), 3.45 (s, 2H), 2.73-2.53 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.86-1.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 137.5, 136.3, 134.4, 132.8, 132.3, 129.0, 128.8, 128.0, 126.5, 125.9, 59.3, 48.6, 27.0, 24.2, 20.5; HRMS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrS}_2$: számolt m/z : 378.0112, mért m/z : 378.0105.



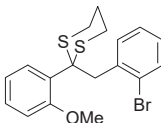
2-Anizil-2-(2-brómbenzil)-1,3-ditián (148h); fehér por, op: 72-73°C ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.61-7.55 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.02-6.89 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.67-2.48 (m, 4H), 1.87-1.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 158.5, 134.5, 132.9, 132.5, 132.0, 130.9, 128.3, 126.5, 126.1, 113.4, 59.9, 55.2, 49.5, 27.5, 24.8; HRMS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrOS}_2$: számolt m/z : 394.0061, mért m/z : 394.0054.



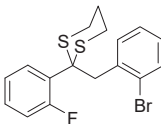
2-(2-Brómbenzil)-2-(3-metoxifenil)-1,3-ditián (148i); fehér por, op: 85-86°C; 7.28 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.09 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.66-2.46 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 154.8, 137.0, 135.3, 133.4, 133.1, 131.0, 128.5, 126.5, 126.1, 120.5, 119.5, 112.2, 61.1, 55.0, 49.9, 27.5, 24.8; HRMS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrOS}_2$: számolt m/z : 394.0061, mért m/z : 394.0051.



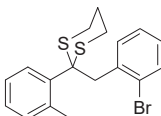
2-(2-Brómbenzil)-2-(*m*-tolil)-1,3-ditián (148j); fehér por, op: 84-85°C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.47-7.45 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.94-6.82 (m, 3H), 6.76-6.72 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.55-2.42 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 139.9, 137.5, 134.3, 132.6, 132.1, 129.8, 128.1, 127.9, 127.5, 126.3, 126.2, 125.8, 60.0, 49.1, 27.3, 24.5, 21.3; HRMS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrS}_2$: számolt m/z : 378.0112, mért m/z : 378.0107.



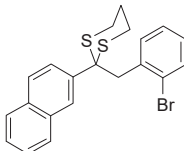
2-(2-Brómbenzil)-2-(2-metoxifenil)-1,3-ditián (148k); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.69-7.65 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 6.69-6.65 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 4H), 1.87-1.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 157.8, 136.2, 132.6, 132.4, 131.7, 130.4, 129.0, 127.8, 126.2, 126.1, 120.0, 112.8, 58.1, 55.5, 44.4, 27.6, 24.3; HRMS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrOS}_2$: számolt m/z : 394.0061, mért m/z : 394.0056.



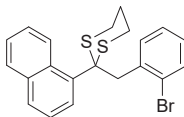
2-(2-Brómbenzil)-2-(2-fluorfenil)-1,3-ditián (148m); fehér por, op: 93-94°C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.76-7.68 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H, $J=7.7, 1.4$ Hz), 7.13-6.91 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 2.68-2.59 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 161.8 (d, 1C, $J=247.3$ Hz), 135.6 (d, 1C, $J=3.3$ Hz), 134.1, 132.9, 132.5, 131.5 (d, 2C, $J=7.8$ Hz), 128.5, 126.5, 126.1, 114.9 (d, 2C, $J=21.2$ Hz), 59.5, 49.4, 27.4, 24.6; HRMS (EI) $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrFS}_2$: számolt m/z : 381.9861, mért m/z : 381.9852.



2-(2-Brómbenzil)-2-(*o*-tolil)-1,3-ditián (148n); fehér por, op: 71-71.5°C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 7.78 (d, 1H, *J*=7.4Hz), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.09-6.96 (m, 3H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.66-6.60 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.61-2.53 (m, 7H), 1.89-1.66 (m, 2H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): 137.5, 137.1, 134.7, 133.7, 132.4, 132.3, 132.2, 128.0, 127.4, 126.0, 125.9, 125.5, 60.0, 45.3, 27.8, 24.1, 24.1; HRMS (EI) C₁₈H₁₉BrS₂: számolt *m/z*: 378.0112, mért *m/z*: 378.0102.



2-(2-Brómbenzil)-2-(β-naftil)-1,3-ditián (148o); fehér por, op: 116-117°C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 8.15 (d, 1H, *J*=1.7Hz), 7.83 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.0 Hz), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.60-2.53 (m, 4H), 1.86-1.70 (m, 2H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): 137.7, 134.3, 133.1, 132.8, 132.5, 132.2, 129.4, 128.5, 128.3, 128.1, 127.2, 126.9, 126.4, 126.2, 126.1, 125.9, 60.3, 49.2, 27.6, 24.6; HRMS (EI) C₂₁H₁₉BrS₂: számolt *m/z*: 414.0112, mért *m/z*: 414.0109.



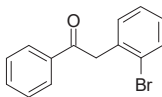
2-(2-Brómbenzil)-2-(α-naftil)-1,3-ditián (148p); ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 9.22-9.18 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H, *J*=7.6, 1.3Hz), 7.86-7.75 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 3H), 6.94-6.77 (m, 2H), 6.35 (dd, 1H, *J*=7.7, 1.8Hz), 4.04 (s, 2H), 2.70-2.63 (m, 4H), 1.95-1.78 (m, 2H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): 135.5, 135.2, 134.7, 132.6, 132.4, 131.6, 131.0, 129.7, 129.4, 128.4, 127.3, 126.4, 126.1, 125.3, 124.6, 124.5, 60.4, 46.2, 28.1, 24.5. ; HRMS (EI) C₂₁H₁₉BrS₂: számolt *m/z*: 414.0112, mért *m/z*: 414.0104.

Általános eljárás aril (2-brómbenzil) ketonok előállítására a ditián védőcsoport eltávolításával

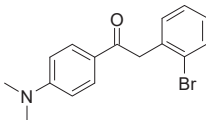
Higany(II)-kloriddal: 4 mmol kapcsolt ditiánt (védett keton) feloldjuk 112 cm³ metanolban, majd az oldathoz hozzáadunk 28 cm³ vizet. A keletkező fehér tejszerű szuszpenzióhoz

hozzáadunk 400mg (4 mmol) CaCO_3 -ot, majd 2,172g (8 mmol) HgCl_2 -ot. A reakcióelegyet kb. 4 órán keresztül refluxoltatjuk. A reakció lefutását VRK-val ellenőrizzük. Eluens: n-hexán : etil-acetát = 10 : 1 A reakció lejátszódása után a szuszpenziót celiten szűrjük, dietil-éterrel mossuk, a szűrletet vákumbepároljuk. A bepárlási maradékot 50 ml dietil-éterben feloldjuk, majd extraháljuk telített NH_4Cl -oldattal, vízzel, majd telített NaCl -oldattal. A fázisokat szétválasztjuk, s a szerves fázist MgSO_4 -on szárítjuk, szűrjük, dietil-éterrel mossuk. A szűrletet vákumbepároljuk. A desztillációs maradékot flash-kromatográfiásan tisztítjuk.

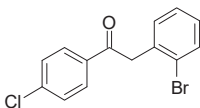
Higany(II)-acetáttal: 2 mmol kapcsolt ditiánt (védett keton) feloldjuk 4,4 cm^3 acetonitrilben, majd az oldathoz hozzáadunk 1,1 cm^3 vizet, A keletkező fehér tejszerű szuszpenzióhoz hozzáadunk 1,59g (5 mmol) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ -ot. A reakcióelegyet szobahőfokon kevertetjük. A reakció lefutását VRK-n ellenőrizzük. Eluens: n-hexán : Etil-acetát = 10 : 1 A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet celiten szűrjük, etil-acetáttal mossuk. A szűrletet vákumbepároljuk. A bepárlási maradékot flash-kromatográfiásan tisztítjuk.



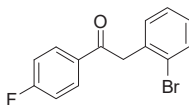
2-Brómbenzil fenil keton (149a); fehér por, op: 71-72°C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.97 (d, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.35 (t, 2H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 1H), 4.34 (s, 2H)); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 195.6, 136.1, 134.7, 132.8, 132.2, 131.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.1, 124.7, 45.3; HRMS (EI) $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}$: számolt m/z : 273.9993, mért m/z : 273.9990.



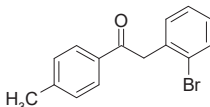
2-Brómbenzil 4-dimetilaminofenil keton (149c); fehér por, op: 113-114°C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.97-7.91 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 194.3, 153.4, 135.9, 132.6, 131.5, 130.5, 128.2, 127.3, 125.0, 124.5, 110.6, 44.9, 39.9; HRMS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrNO}$: számolt m/z : 317.0415, mért m/z : 317.0407.



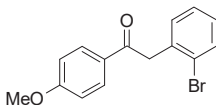
2-Brómbenzil 4-klórfenil keton (149e); fehér por, op: 76-77°C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.98 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59(d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32-7.12 (m, 3H), 4.41 (s, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 195.1, 139.7, 134.8, 134.6, 132.8, 131.6, 129.7, 129.0, 128.8, 127.5, 125.0, 45.7; HRMS (EI) $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrClO}$: számolt m/z : 307.9604, mért m/z : 307.9598.



2-Brómbenzil 4-fluorfenil keton (149f); fehér por, op: 65.5-66°C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 8.11-8.03 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H, $J=7.9, 0.9\text{ Hz}$), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 4.42 (s, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 194.74, 165.79 (d, 1C, $J=255.1\text{Hz}$), 134.7, 132.9 (d, 1C, $J=3.2\text{Hz}$), 132.8, 131.6, 131.0, (d, 2C, $J=9.4\text{Hz}$), 128.8, 127.5, 125.0, 115.8 (d, 2C, $J=22.1\text{Hz}$), 45.6; HRMS (EI) $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrFO}$: számolt m/z : 291.9899, mért m/z : 291.9891.

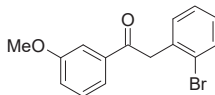


2-Brómbenzil p-tolil keton (149g); fehér por, op: 48-49°C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.93 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.55 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.28-7.19 (m, 4H), 7.13-7.06 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 195.7, 143.9, 135.0, 134.0, 132.5, 131.5, 129.2, 128.4, 128.3, 127.3, 124.9, 45.4, 21.5; HRMS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}$: számolt m/z : 288.0150, mért m/z : 288.0148.

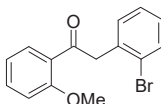


Anizil 2-brómbenzil keton (149h); fehér por, op: 51-53°C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.89-7.83 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 194.5, 163.3, 135.1, 132.4, 131.5,

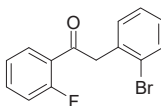
130.3, 129.3, 128.3, 127.2, 124.8, 113.6, 55.2, 45.1; HRMS (EI) C₁₅H₁₃BrO₂: számolt *m/z*: 304.0099, mért *m/z*: 304.0095.



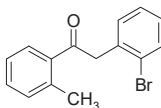
2-Brómbenzil 3-metoxifenil keton (149i); fehér por, op: 67-68°C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 7.46 (d, 1H, *J*=7.8Hz), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.19 (t, 1H, *J*=7.7Hz), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.62 (s, 3H) ; ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): 196.4, 160.3, 138.4, 135.5, 133.1, 132.2, 130.1, 129.2, 128.0, 125.6, 121.3, 120.1, 113.1, 55.8, 46.3; HRMS (EI) C₁₅H₁₃BrO₂: számolt *m/z*: 304.0099, mért *m/z*: 304.0090.



2-Brómbenzil 2-metoxifenil keton (149k); ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 7.68 (dd, 1H, *J*=7.6, 1.8Hz), 7.45 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) ; ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): 198.1, 158.5, 135.8, 133.6, 132.4, 131.7, 130.6, 128.3, 127.7, 127.2, 125.1, 120.6, 111.4, 55.4, 50.8; HRMS (EI) C₁₅H₁₃BrO₂: számolt *m/z*: 304.0099, mért *m/z*: 304.0092.

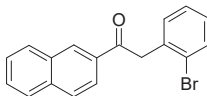


2-Brómbenzil 2-fluorfenil keton (149m); ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 7.95-7.88 (m, 1H), 7.61-7.51(m, 2H), 7.33-7.13 (m, 5H), 4.45 (d, 2H, *J*=2.9Hz) ; HRMS (EI) C₁₄H₁₀BrFO: számolt *m/z*: 291.9899, mért *m/z*: 291.9889.



2-Brómbenzil o-tolil keton (149n); ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 7.75 (dd, 1H, *J*=7.8, 1.6Hz), 7.52 (dd, 1H, *J*=7.8, 1.1Hz), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.14-7.04 (m, 2H), 4.32 (s,

2H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 199.9, 138.7, 137.4, 135.1, 134.3, 132.8, 132.1, 131.9, 131.5, 128.7, 128.6, 127.5, 125.7, 48.6, 21.3; HRMS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}$: számolt m/z : 288.0150, mért m/z : 288.0146.

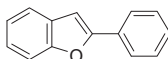


2-Brómbenzil β -naftil keton (149o); fehér por, op: 121-122°C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 8.58 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H, $J=8.6, 1.8$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.19-7.09 (m, 1H), 4.57 (s, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 196.2, 135.6, 135.0, 133.8, 132.8, 132.4, 131.7, 130.0, 129.6, 128.7, 128.5, 128.5, 127.7, 127.5, 126.8, 125.1, 124.0, 45.8; HRMS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}$: számolt m/z : 324.0150, mért m/z : 324.0139.

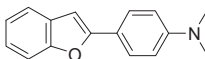
Általános eljárás 2-aril-benzofurán-származékok palládiumkatalizált gyűrűzárással történő előállítására

1,3-bisz(2,6-diizopropilfenil)-4,5-dihidroimidazólium tetrafluoroborát (iPr-NHC) ligandum alkalmazásával: leargonozott kis üvegedénybe bemérünk 0,15 mmol kiindulási ketont, 6,9 mg (0,0075 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-t}$, a 0,015 mmol 1,3-bisz(2,6-diizopropilfenil)-4,5-dihidroimidazólium tetrafluoroborát ligandumot, beinjektálunk 2 cm^3 o-xilolt. A rendszert újra leargonozzuk, hozzáadunk 98 mg (0,3 mmol) Cs_2CO_3 -ot, majd szeptummal ellátott kupakkal lezárjuk. A reakcióelegyet inert atmoszféra alatt 100-110 °C-on kevertetjük. A reakciót gázkromatográfia segítségével követjük. A reakció lejártszódása után a reakcióelegyet vákuumbepároljuk, s oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (töltet semleges alumina Brochman II-es.)

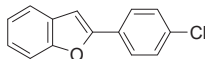
Xantphos ligandum alkalmazásával: leargonozott kis üvegedénybe bemérünk 0,15 mmol kiindulási ketont, 6,9 mg (0,0075 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-t}$, a 0,015 mmol Xantphos ligandumot, beinjektálunk 2 cm^3 DMA-t. A rendszert újra leargonozzuk, hozzáadunk 98 mg (0,3 mmol) Cs_2CO_3 -ot, majd szeptummal ellátott kupakkal lezárjuk. A reakcióelegyet inert atmoszféra alatt 100-110 °C-on kevertetjük. A reakciót gázkromatográfia segítségével követjük. A reakció lejártszódása után a reakcióelegyet vákuumbepároljuk, s oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (töltet semleges alumina Brochman II-es.)



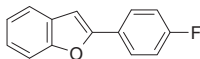
2-Fenilbenzofurán (151a); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.92 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.45 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.38 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.25 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 155.9, 154.9, 130.5, 129.2, 128.8, 128.5, 124.9, 124.2, 122.9, 120.9, 111.2, 101.3; HRMS (EI) $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}$: számolt m/z : 194.0732, mért m/z : 194.0728.



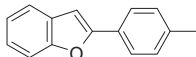
2-(4-Dimetilaminofenil)benzofurán (151c); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.66 (dt, 2H, $J=9.0$, 2.1 Hz), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.72 (d, 1H, $J=0.8$ Hz), 6.69 (dt, 2H, $J=9.0$, 2.1 Hz), 2.94 (s, 6H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 157.0, 154.5, 150.6, 129.9, 126.1, 123.1, 122.6, 120.1, 118.6, 112.1, 110.8, 98.1, 40.3; HRMS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$: számolt m/z : 237.1154, mért m/z : 237.1149.



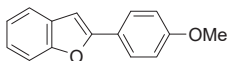
2-(4-Klórfenil)benzofurán (151e); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.83-7.77 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 133.1, 132.4, 132.1, 130.9, 128.8, 127.6, 127.4, 126.8, 125.2, 124.7, 124.7, 120.5; HRMS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}$: számolt m/z : 228.0342, mért m/z : 228.0336.



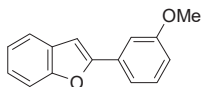
2-(4-Fluorfenil)benzofurán (151f); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.87-7.79 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.95 (s, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 162.8 (d, 1C, $J=248.6\text{Hz}$), 155.0, 154.8, 129.1, 126.7, 126.7 (d, 2C, $J=8.3\text{Hz}$), 124.2, 123.0, 120.9, 115.9 (d, 2C, $J=22.0\text{Hz}$), 111.1, 101.0 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$); HRMS (EI) $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FO}$: számolt m/z : 212.0637, mért m/z : 212.0630.



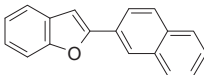
2-(*p*-Tolil)benzofurán (151g); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.76 (dt, 2H, $J=8.5, 1.9$ Hz), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.31-7.18 (m, 4H), 6.97 (d, 1H, $J=1.0$ Hz), 2.40, (s, 3H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 156.2, 151.3, 138.6, 135.7, 129.5, 129.3, 124.9, 124.0, 122.8, 120.7, 111.1, 100.5, 21.4; HRMS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$: számolt m/z : 208.0888, mért m/z : 208.0885.



2-Anizilbenzofurán (151h); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 7.81 (dt, 2H, $J=9.0, 2.2$ Hz), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.22 dt, 2H, $J=6.7, 2.2$ Hz), 7.00-6.97 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 156.0, 154.7, 128.0, 126.4, 123.7, 123.3, 122.8, 120.5, 116.0, 114.2, 111.0, 99.7, 55.4; HRMS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$: számolt m/z : 224.0837, mért m/z : 224.0834.



2-(3-Metoxifenil)benzofurán (151i); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 8.73 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.45 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.31 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 3H), 7.00 (dt, 1H, $J=7.7, 1.6$ Hz), 3.69 (s, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 198.0, 159.7, 138.9, 135.3, 130.5, 129.5, 128.5, 128.0, 127.4, 127.3, 123.9, 123.0, 120.8, 113.0, 55.4; HRMS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$: számolt m/z : 224.0837, mért m/z : 224.0832.



2-(β -Naftil)benzofurán (151o); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 8.30 (s, 1H), 7.86-7.74 (m; 4H), 7.55-7.37 (m, 4H), 7.27-7.14 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, $J=0.6$ Hz)); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): 155.9, 155.0, 133.4, 133.3, 129.3, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 126.6, 126.5, 124.4, 123.8, 123.0, 122.8, 120.9, 111.2, 101.9; HRMS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}$: számolt m/z : 244.0888, mért m/z : 244.0886.

7. Rövidítések

Ac	acetil
Bn	benzil
BTI	bisz(trifluoracetoxi)-jódbenzol
Bu	butil
CuTC	réz(1)-(tiofén-2-karboxilát)
Cy	ciklohexil
dba	dibenzilidénaceton
DCE	diklóretán
DCM	diklórmétán
DIPA	diizopropilamin
DIPEA	diizopropil-etilamin
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamid
DMAP	dimetilamino-piridin
DME	1,2-dimetoxi-etán
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMP	Dess-Martin-perjodát
dppf	1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén
EI	elektronionizáció
FID	lángionizációs detektor
FTIR	Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia
GC	gázkromatográfia
HRMS	nagyfelbontású tömegspektroszkópia
IBX	o-jódoxibenzoészav
ⁱ Pr	izopropil
iPr-NHC	1,3-bisz(2,6-diizopropilfenil)-imidazólium-tetrafluoroborát
L	ligandum
LDA	lítium-diizopropilamid
LG	távozócsoport
Me	metil
MeCN	acetonitril
Mes-NHC	1,3-bisz(mezitil)-imidazólium-tetrafluoroborát
MOM	metoximetilén

MS	tömegspektroszkópia
MW	mikrohullám
NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
NCS	<i>N</i> -klórszukcinimid
NHC	nukleofil heterociklusos karbén
NMR	mágneses magrezonancia
Nu	nukleofil
OAc	acetát
PG	védőcsoport
Ph	fenil
<i>p</i> TsOH	<i>p</i> -toluolszulfonsav
RM	fémorganikus reagens
SiPr-NHC	1,3-bisz(2,6-diizopropilfenil)-4,5-dihidroimidazólium-tetrafluoroborát
SMes-NHC	1,3-bisz(mezitil)-4,5-dihidroimidazólium-tetrafluoroborát
TBDMS	terc-butildimetilszilil
^t Bu	tercierbutil
TEA	triethylamin
Tf	trifluorometil-szulfonil
TFA	trifluorecetsav
THF	tetrahidrofurán
TIPS	triizopropilszilil
Ts	<i>p</i> -toluol-szulfonil (tozil)
VRK	vékonyréteg-kromatográfia
Y	Izolált anyagra vonatkozó kitermelés (yield)

8. Irodalomjegyzék

- ¹ Hantzsch, A.; Lehmann, M.; *Chem. Ber.* **1900**, 3668.
- ² Curtius, T.; Darapsky, A.; Mueller, E.; *Chem. Ber.* **1907**, 40, 84.
- ³ Marcelis, T. M.; van der Plas, C.; *J. Heterocycl. Chem.*; **1987**, 24, 545.
- ⁴ Domasevitch, K. V.; Gural'Skiy, I. A.; Solntsev, P. V.; Rusanov, E. B.; Krautscheid, H.; Howard, J. A. K.; Chernega, A. N.; *Dalton Trans.* **2007**, 29, 3140.
- ⁵ Tai, C. J.; Yang, L.; Allinger, N. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11906.
- ⁶ Sauer, J.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. ed. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Pergamon Press, Oxford, **1996**, 6, 901.
- ⁷ Bostai, B.; Novák Z.; Bényei A. C.; Kotschy, A.; *Organic Letters* **2007**, 9 (17) 3437.
- ⁸ Herberhold, M.; Suess-Fink, M.; *Z. Naturforsch., Teil B*, **1976**, 31B, 1489.
- ⁹ Counotte-Potman, A. D.; van der Plas, H. C.; *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 15, 445.
- ¹⁰ Oxley, G. C.; Smith, J. L.; Zhang, J. J. *Phys. Chem. A* **2000**, 104, 6764.
- ¹¹ Neunhoeffer, H.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*, ed. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Pergamon Press, Oxford, **1984**, 3, 531.
- ¹² Coburn, M. D.; Buntain, G. A.; Harris, B. W.; Hiskey, M. A.; Lee, K. Y.; Ott, D. G.; *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 2049.
- ¹³ *Chem. Heterocycl. Compd.* **1978**, 33, 1075.
- ¹⁴ Carboni, R. A.; Lindsey, R. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4342.
- ¹⁵ Scheiner, P.; Dinda, J. F.; *Tetrahedron* **1970**, 26, 2619.
- ¹⁶ Lutz, A. W.; Child, R. G.; Walworth, B. L.; US Patent 3,155,488 **1962**; *Chem. Abstr.*: 62; 9177.
- ¹⁷ Mangia, A.; Bortesi, F.; Amendola, U.; *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, 14, 587.
- ¹⁸ Johnson, J. L.; Whitney, B.; Werbel, L. M.; *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 501.
- ¹⁹ Werbel, L. M.; McNamara, D. J.; Colbry, N. L.; Degnan, M. J.; Johnson, J. L.; Whitney, B.; *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 881.
- ²⁰ Ershov, V. A.; Postovskii, I. Y.; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1971**, 4, 571.
- ²¹ Albert, A.; Catterall, G.; *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 1533.
- ²² Glidewell, C.; Lightfoot, P.; Royles, B. J. L.; Smith, D. M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1997**, 6, 1167.
- ²³ Latosh, N. I.; Rusinov, G. L.; Ganebnikh, I. N.; Chupakhin, O. N.; *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, 35, 1363.
- ²⁴ Chavez, D. E.; Hiskey, M. A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 1329.
- ²⁵ Novák, Z.; Bostai, B.; Csékei, M.; Lőrincz, K.; Kotschy, A.; *Heterocycles* **2003**, 60, 2653.

-
- ²⁶ Chavez, D. E.; Hiskey, M. A.; *J. Pyrotechnics* **1998**, *7*, 320.
- ²⁷ Chavez, D. E.; Hiskey, M. A.; *J. Energetic Materials* **1999**, *17*, 357.
- ²⁸ Grakauskas, V. A.; Tomasewski, A. J.; Horwitz, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3155.
- ²⁹ Schirmer, U.; Wuerzer, N.; Meyer, N.; Neugebauer, F. A.; Fischer, H.; *Ger. Offen. DE 3508214* **1986**, *Chem. Abstr.*: 106:45718.
- ³⁰ Cutivet, A.; Leroy, E.; Pasquinet, E.; Poullain, D.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2748.
- ³¹ Z. Novák, A. Kotschy *Org. Lett.* **2003**, *5* 3495.
- ³² N. Leconte, A. Keromnes-Wuillaume, F. Suzenet, G. Guillaumet *Synlett* **2007**, *2*, 204.
- ³³ Sauer, J.; Heinrichs, G.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, *41*, 4979.
- ³⁴ Boger, D. L.; Wolkenberg, S. E.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9120.
- ³⁵ Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Schon, C. A.; Jin, Q.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54.
- ³⁶ Boger, D. L.; Soenen, D. R.; Boyce, C. W.; Hendrick, M. P.; Jin, Q.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2479.
- ³⁷ Saracoglu, N.; *Tetrahedron.*, **2007**, *63*, 4199.
- ³⁸ Kotschy, A.; Smith; D. M.; Bényei, A. Cs.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1045.
- ³⁹ Boger, D. L.; Weinreb, S. M.; *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press: San Diego, **1987**.
- ⁴⁰ Boger, D. L.; Patel, M.; *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1.; Suschizky, H.; Scriven, E. F. V.; Eds.; Pergamon Press: London, **1989**, p 30.
- ⁴¹ Boger, D. L.; *Chemtracts: Org. Chem.* **1996**, *9*, 149.
- ⁴² Benson, S. C.; Lee, L.; Yang, L.; Snyder, J. K.; *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1165.
- ⁴³ Panek, J. S.; Zhu, B.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8151.
- ⁴⁴ Counotte-Potman, A.; van der Plas, H. C.; van Veldhuizen, B.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2138.
- ⁴⁵ Counotte-Potman, A.; van der Plas, H. C.; *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 123.
- ⁴⁶ Counotte-Potman, A.; van der Plas, H. C.; van Veldhuizen, B.; Landheer, C. A.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5102.
- ⁴⁷ Counotte-Potman, A.; van der Plas, H. C.; van Veldhuizen, B.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3805.
- ⁴⁸ M. C. Wilkes *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28* 1163.
- ⁴⁹ Werbel, L. M.; McNamara, D. J.; Colbry, N. L.; Degnan, M. J.; Johnson, J. L.; Whitney, B.; *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 881.
- ⁵⁰ Thomson, W. T.; *Miscellaneous Chemicals*; **1986**, 621.
- ⁵¹ Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Wagatsuma, N.; Kohagizawa, T.; Inoue, H. JP Patent 54,163,579, 1979.

-
- ⁵² Hurst, D. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.*; Katritzky, A.R., Rees, C.W., Scriven, E.F.V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; Vol.6, Chapter 6.22, pp 957-965.
- ⁵³ Thomson, W. T.; *Miscellaneous Chemicals*; **1994**, 621.
- ⁵⁴ Hajimichael, J.; Botar, S.; Bleicher, E.; Pap, L.; Székely, I.; Marmarosi Kellner, K.; Őri, J. szabadalom: **1999** EP 635499
- ⁵⁵ Schirmer, U.; Wierzer, B.; Meyer, N.; Neugebauer, F.A.; Fischer, H. DE Patent No. 3508214, 1986; *Chem. Abstr.*, **1987**, 106, 45718.
- ⁵⁶ Thomson, W. T.; *Miscellaneous Chemicals*; **1980**, 621.
- ⁵⁷ Demus, D.; Zaszke, H.; Pelzl, G.; Enzenberg, H. ; DD 245,897
- ⁵⁸ Lee, K.-Y.; Storm, C. B.; Hiskey, M. A.; Coburn, M. D. *J. Energ. Mater.* **1991**, 9, 415.
- ⁵⁹ Licht, H.-H.; Ritter, H. *J. Energ. Mater.* **1994**, 12, 223.
- ⁶⁰ Coburn, M.D.; Hiskey, M.A.; Lee, K.-Y.; Ott, D.G.; Stinecipher, M.M. *J. Heterocyclic. Chem.* **1993**, 30, 1593.
- ⁶¹ Pan, C.-F.; Yu, J.; Zhou, Y.-Q.; Wang, Z.-Y.; Zhou, M.-M.; *Synlett.* **2006**, 1657.
- ⁶² Takeshi, K.; Koji, I.; *Heterocycles*, **1995**, 65, 1641.
- ⁶³ Fujita, M.; Qi, G.-Z.; Verkerk, U. H.; Dzwiniel, T. L.; McDonald, R.; Stryker, J. M.; *Org. Lett.* **2004**, 6, 2653.
- ⁶⁴ Shen, Q.; Peng, Q.; Shao, J.-L.; Liu, X.-L.; Huang, Z.-H.; Pu, X.-Z.; Ma, L.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C.; Gu, L.-Q.; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1307.
- ⁶⁵ Mashraqui, S. H.; Patil, M. B.; Sangvikar, Y., Ashraf, M.; Mistry, H. D.; Daub, E. T. H., Meetsma, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 947.
- ⁶⁶ Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 2803.
- ⁶⁷ Belting, V.; Krause, N.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 4489.
- ⁶⁸ Yue, D.-W.; Yao, T.-L.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10292.
- ⁶⁹ Yao, T.-L.; Yue, D.-W.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9985.
- ⁷⁰ Carril, M.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 1467.
- ⁷¹ Chen, C.-y.; Dormer, P. G.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6964.
- ⁷² Churrua, F.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 12, 2481.
- ⁷³ Willis, M. C.; Taylor, D.; Gillmore, A. T.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 11513.
- ⁷⁴ Willis, M. C.; Taylor, D.; Gillmore, A. T.; *Org. Lett.* **2004**, 6, 4755.
- ⁷⁵ Martinez, A.; Fernandez, M.; Estevez, J. C.; Estevez, R. J.; Castedo, L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1353.
- ⁷⁶ Rele, S., Talukdar, S.; Banerji, A.; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2990.
- ⁷⁷ Fürstner, A.; Hupperts, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4468.

-
- ⁷⁸ Yuan, Y.; Men, H.-B.; Lee, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720.
- ⁷⁹ Jean, G.; Nicole, B.; Pierre, D.; *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 10.
- ⁸⁰ Duan, X.-F.; Zeng, J.; Zhang, Z.-B.; Zi, G.-F.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10283.
- ⁸¹ Nandy, J. N.; Rakic, B.; Sarma, V. N. B.; Babu, N.; Lefrance, M.; Enright, G. D.; Leek, D. M.; Daniel, K.; Sabourin, L. A.; Arya, P.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1143.
- ⁸² Oppenheimer, J.; Johnson, W. L.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Yao P.-Y.; Liu, R.; Zhao, K.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2361.
- ⁸³ Witayakran, S.; Gelbaum, L.; Ragauskas, A. J.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10958.
- ⁸⁴ Bose, J. S.; Gangan, V; WO2008062466.; **2008**
- ⁸⁵ Ge, M.; He, J.; Lau, F. W. Y.; Liang, G.-B.; Lin, S.; Liu, W.; Walsh, S. P.; Yang, L.; US20070265332 A1, **2007**
- ⁸⁶ Sakai, N.; Uchida, N.; Konakahara, T.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3437.
- ⁸⁷ Youn, S.-W.; Eom, J.-I.; *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3355.
- ⁸⁸ Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 53.
- ⁸⁹ Liang, Y.; Tang, S.; Zhang, X.-D.; Mao, L.-Q.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3017.
- ⁹⁰ Anderson, S.; Taylor, P. N.; Verschoor, G. L. B.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 518.
- ⁹¹ Conley, S. R.; US0081853, **2004**
- ⁹² Hwu, J. R.; Chuang, K. S.; Chuang, S. H.; Tsay, S.-C.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1545.
- ⁹³ Kumar, V.; Ackerman, J. A. H. ; Alexander, M. D.; Bell, M. R.; Christiansen, R. G.; Dung, J. S.; Jaeger, E. P.; Hermann, J. L. Jr.; Krolski, M. E.; McKloskey, P.; Batzold, F. H.; Juniewicz, P. E.; Reel, J.; Snyder, B. W.; Winneker, R. C.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4227.
- ⁹⁴ Ohemeng, K. A.; Apollina, M. A.; Nguyen, V. N.; Schwender, C. F.; Singer, M.; Steber, M.; Ansell, J.; Argentieri, D.; Hageman, W. J.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3663.
- ⁹⁵ Nagahara, T.; Yokoyama, Y.; Inamura, K.; Katakura, S.; Komoriya, S.; Yamaguchi, H.; Hara, T.; Iwamoto, M; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1200.
- ⁹⁶ Judd, D. B.; Dowle, M. D.; Middlemiss, D.; Scopes, D. I. C.; Ross, B. C.; Jack, T. I.; Pass, M.; Tranquillini, E.; Hobson, J. E.; Panchal, T. A.; Stuart, P. G.; Paton, J. M. S.; Hubbard, T.; Hilditch, A.; Drew, G. M.; Robertson, M. J.; Clark, K. L.; Travers, A.; Hunt, A. A. E.; Polley, J.; Eddershaw, P. J.; Bayliss, M. K.; Manchee, G. R.; Donnelly, M. D.; Walker, D. G.; Richards, S. A.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3108.
- ⁹⁷ Kozirowsky, A. P.; Ma, D.; Du, L.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M.; *Farmaco*, **1995**, *50*, 425.
- ⁹⁸ Yang, Z.; Liu, H. B.; Lee, C. M.; Chang, H. M.; Wong, H. N. C.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 248.
- ⁹⁹ Gangjee, A.; Devraj, R.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L.; *J. Med Chem.* **1995**, *38*, 7248.
- ¹⁰⁰ Flynn, B. L.; Hamel, E.; Jung, M. K.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2670.

-
- ¹⁰¹ Schneiders, G. E.; Stevenson, R.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4710.
- ¹⁰² Berger, A.; *Medicinal Chemistry*, Wiley Interscience, New York, vol.I. **1951**, p. 238.
- ¹⁰³ Murae, T.; Tanahashi, Y.; Takahashi, T.; *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2177.
- ¹⁰⁴ Antus, S.; Baitz-Gács, E.; Gottsegen, Á.; Seligmann, O.; Wagner, H.; *Liebigs Annalen der Chemie*, **1993**, 503.
- ¹⁰⁵ Wagner, A. F.; Wilson, A. N.; Folkers, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5441.
- ¹⁰⁶ McKittrick, B. A.; Stevenson, R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 709.
- ¹⁰⁷ Jinno, S.; Okita, T.; Inouye, K.; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1029.
- ¹⁰⁸ Preston, N. W.; Chamberlain, K.; Skipp, R. A.; *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1875.
- ¹⁰⁹ Duffley, R. P.; Stevenson, R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1977**, 802.
- ¹¹⁰ Meyer, M.; Deschamps, C.; Molho, D.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 91.
- ¹¹¹ Watanabe, M.; Kawanishi, K.; Furukawa, S.; *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 579.
- ¹¹² Kinoshita, T.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 259.
- ¹¹³ Csékei, M.; Novák, Z.; Kotschy, A.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8992.
- ¹¹⁴ Hiroya, K.; Suzuki, N.; Yasuhara, A.; Egawa, Y.; Kasano, A.; Sakamoto, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **2000**, 4339.
- ¹¹⁵ Novák, Z.; Tímári, G.; Kotschy, A.; *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 7509.
- ¹¹⁶ Canac, Y.; Levoirier, E.; Lubineau, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3206
- ¹¹⁷ Bailey, W. J.; Marktscheffel, F.; *J. Org. Chem.* **1960**, *25*; 1797.
- ¹¹⁸ Krisnamurthy, S.; Brown, H. C.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*; 3678.
- ¹¹⁹ Watanabe, M.; Yamamoto, T.; Nishiyama, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2501.
- ¹²⁰ Smith, P. M.; Thomas, E. J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1998**, 3541.
- ¹²¹ Heatcock, C. H.; Lampe, J.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4330.
- ¹²² Wei, W. G.; Yao, Z. J.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4585.
- ¹²³ Ramachandran, P. V.; Rudd, M. T.; Burghardt, T. E.; Reddy, M. V. R.; *J. Org. Chem.*; **68** (24); **2003**; 9310.
- ¹²⁴ Abad, J. L.; Fabriás, G.; Camps, F.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8582.
- ¹²⁵ Smith, A. B.; Kim, D.-S.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3247.
- ¹²⁶ Stork, G.; Zhao, K.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287.
- ¹²⁷ Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 575.
- ¹²⁸ Dess, D. B.; Martin, J. C.; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155.
- ¹²⁹ Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077.
- ¹³⁰ Zhao, F.; Bhanage, B. M.; Shirai, M.; Arai, M.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **1999**, *142*, 383.
- ¹³¹ Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. R.; Pietsch, J.; *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 622.

¹³² Audrieth, L. F.; Scott, E. S.; Kippur, P. S.; *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 733.

¹³³ Nektagayev, I.; Lesyk, R.; *Sci. Pharm.* **1999**, *67*, 227.

¹³⁴ Sandström, J.; *Acta. Chem. Scand.* **1961**, *15*, 1580.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek Kotschy Andrásnak a rengeteg szakmai és baráti segítséget, a munkám irányítására fordított energiát és türelmet, amit nemcsak a doktori munkám ideje alatt, hanem az együtt eltöltött hat év során kaptam.

Külön köszönettel tartozom Novák Zoltánnak a mérhetetlen sok szakmai tanácsért, és baráti beszélgetésekért.

Köszönöm az analitika terén nyújtott értékes segítséget Csámpai Antalnak, Torkos Kornélnak, Schlosser Gittának, Magyarfalvi Gábornak, Tarczay Györgynek, Eke Zsuzsannának, Kende Anikónak, valamint Sánta Zsuzsának.

Köszönöm kutatócsoportunk minden tagjának (Bíró Andrea Beatrix, Bostai Beatrix, Dénes Júlia, Kele Péter, Lőrincz Krisztián, Májer Ferenc, Nagy András, Nagy Krisztina, Nagy Tibor Zsigmond, Paczal Attila, Turos Lajos, Vincze Zoltán, Varga Balázs), hogy mind szakmai segítségükkel, mind a baráti légkör megteremtésével nagy mértékben hozzájárultak munkám sikeréhez.

Köszönöm kollégáimnak (Bódi József, Elekes Ildikó, Papp Ferencné, Szepesi Jánosné, Szőke Gabriella, Szőke Katalin, Ujvári Viktor, Temesvári Krisztina, Veres Zsuzsa), hogy bátorításukkal segítettek végigmenni a doktori eljáráshoz vezető úton.

Köszönettel tartozom a Richter Gedeon NyRT.-nek, hogy ösztöndíjat biztosítottak doktori munkámhoz.

Köszönöm továbbá a következő személyeknek a szeretetükért és segítségükért, amellyel körülvettek és az egyetemen eltöltött évek alatt munkám eredményességéhez hozzájárultak: Angyal Vilmos, Barna Lászlóné Maja, Brányi Ágota, Csákvári Béla, Fábiánné Simon Györgyi, Feketéné Vémi Rozália, Frigyes Dávid, Jalsovszky István, Kovácsné Juhász Éva, Mehdi Hasan, Meszticzky Aranka, Mörtl Mária, Pongor Gábor, Rábai József, Rohonczy János, Sohár Pál, Szalay Roland, Szepes László, Timári Géza, Timári Géza, Túrós György, Vass Gábor, Vlád Gábor.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetemet szeretném kifejezni családomnak és barátaimnak a lelki támogatásért, s hogy mindvégig bátorítottak és kitartottak mellettem az útközben adódó nehézségek ellenére is.